

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е. И. ЧАЗОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КУЧИЕВ ДАВИД ТАЙМУРАЗОВИЧ

**ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ (COVID-19) У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

3.1.20 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Погосова Нана Вачиковна

Москва – 2024

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Структура вируса SARS-CoV-2 и особенности его проникновения в клетку .	17
1.2. Патофизиологические механизмы повреждения органов и тканей в остром периоде COVID-19	18
1.3. Особенности поражения различных органов и систем в остром периоде COVID-19	21
1.3.1. Поражение легких	21
1.3.2. Сердечно-сосудистые эффекты COVID-19	22
1.3.3. COVID-19 и желудочно-кишечный тракт	23
1.3.4. Влияние COVID-19 на углеводный обмен	24
1.3.5. Дерматологические проявления COVID-19	24
1.4. Долгосрочные клинические последствия COVID-19	25
1.5. Современные представления о патофизиологии постковидного синдрома	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Материал исследования.....	39
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Оценка клинического состояния пациента.....	47
2.2.2. Лабораторные методы исследования	49
2.2.3. Инструментальные методы исследования.....	50
2.2.4. Оценка психологического статуса, когнитивных функций, качества сна и качества жизни.....	53
2.3. Статистическая обработка результатов	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
3.1. Клиническое состояние пациентов на отдаленном этапе после COVID-19	56
3.2. Лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19	62
3.3. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19.....	73

3.4. Психологическое состояние, когнитивные функции, качество сна и качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19	74
3.5. Частота и характер сердечно-сосудистых и иных осложнений на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями	78
3.5.1. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19	78
3.5.2. Влияние отдельных сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19	82
3.5.3. Влияние степени тяжести отдельных сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19	100
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
ВЫВОДЫ	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	127
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
ПРИЛОЖЕНИЯ	131
Приложение 1	131
Приложение 2	132
Приложение 3	133
Приложение 4	134
Приложение 5	136
Приложение 6	137
Приложение 7	138
Приложение 8	139
Приложение 9	140
Приложение 10	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) – штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019г. и вызывающий достаточно тяжелое инфекционное заболевание – новую коронавирусную инфекцию COVID-19 (COroNaVIrus Disease 2019) [1], которая очень быстро приобрела характер пандемии (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), март 2020г.) [2]. На июнь 2023г. было инфицировано более 768 миллионов человек, из которых 7 миллионов человек умерли (по состоянию на 21 июня 2023г.) [3].

Как известно, любой инфекционный процесс, и COVID-19 в частности, сопровождается активацией системы иммунобиологической защиты и запуском воспалительной реакции. В то же время стоит помнить о роли воспаления, как острого, так и вялотекущего, в механизмах становления и прогрессирования различных патогенетических континуумов, конечная точка которых – развитие острых или декомпенсация хронических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В ранее опубликованных результатах исследований показано, что наличие ССЗ приводит к утяжелению течения COVID-19 и повышению риска неблагоприятных исходов заболевания. Так, в смешанной популяции китайских пациентов с COVID-19 (n=1 099) летальность составляла всего 1,4%, тогда как при наличии ССЗ она была почти в 10 раз выше и достигала 10,5% [4]. По данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association) летальность от COVID-19 среди пациентов с артериальной гипертонией (АГ) доходила до 6% [5]. Эти данные подтверждаются результатами очень крупного метаанализа J. Ху и соавт., проведенного на основе 203 исследований с включением более чем 24 млн пациентов. Установлено, что наличие ССЗ в анамнезе является независимым фактором риска, ассоциированным с неблагоприятными исходами у пациентов с COVID-19 [6].

Согласно Временным методическим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение

новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 14.12.2022, к факторам, повышающим риск заражения SARS-CoV-2 и являющимися предикторами неблагоприятного прогноза относятся: наличие заболеваний бронхолегочной системы, пожилой возраст, АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет и ассоциированные метаболические расстройства, а также курение [7]. Эти факторы могут повысить восприимчивость к заражению SARS-CoV-2 и риск развития критических клинических осложнений.

Установлено, что COVID-19 может поражать сердце и привести к развитию острого повреждения миокарда [8], поражению сосудов (васкулитам), нарушению гемостаза в виде развития тромбозов или эмболий, а также к смерти от сердечно-сосудистых причин [9].

Развитие острого повреждения миокарда на фоне COVID-19 фиксировали исследователи в разных странах мира, при этом по данным T. Guo и соавт. [10] это состояние, определяемое как уровень тропонина Т, превышавший 99-й перцентиль, имеет место почти у каждого третьего (28%) пациента и ассоциируется с более высокой частотой осложнений (включая острый респираторный дистресс-синдром, злокачественные аритмии, острую почечную недостаточность, острые коагулопатии) и более высокой летальностью в сравнении с лицами, имеющими нормальное содержание тропонина Т (59,6% против 8,9%; $p < 0,001$) в острой фазе заболевания. Важно отметить, что часть пациентов с высоким уровнем тропонина Т имели АГ, ИБС, кардиомиопатию, а часть не страдали ССЗ. Наличие ССЗ и подъема уровня тропонина Т увеличивало риск летальных исходов [10].

Исследования показывают, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 может вызывать не только острые повреждения миокарда, но и увеличивать риск неблагоприятных отдаленных последствий заболевания для сердечно-сосудистой системы (ССС) за счет активации системы цитокинов [11], дисрегуляции ренин-ангиотензиновой системы [12], дестабилизации атеросклеротических бляшек [13] и нарушений в системе коагуляции [14].

Представляют интерес результаты небольшого исследования V.O. Puntmann и соавт. [15], в котором оценивалось состояние миокарда по данным магнитно-

резонансной томографии (МРТ) сердца с гадолинием после перенесенной новой коронавирусной инфекции разной степени тяжести (67% пациентов лечились амбулаторно, 33% стационарно). В сравнении с не переболевшими пациентами группы контроля, подобранными по возрасту, полу и профилю факторов риска, у пациентов, перенесших COVID-19, наряду со сравнительно более низкими параметрами фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) отмечается увеличение его размеров. Отсроченное накопление гадолиния и усиление сигнала от перикарда по данным МРТ регистрировались у 78%, признаки воспаления – у 60%, а частота выявления фиброза у пациентов составляла 20% (против 7% в контрольной группе). Пациентам с наиболее выраженными изменениями на МРТ была выполнена эндомиокардиальная биопсия, продемонстрировавшая выраженную лимфоцитарную инфильтрацию.

Имеются свидетельства развития сердечно-сосудистых осложнений после купирования острой симптоматики COVID-19 и полного выздоровления пациентов [16]. Установлена ассоциация SARS-CoV2 с нарушениями регуляции липидного и углеводного обмена, а также хроническое повреждающее действие этого вирусного агента на CCC [17].

Стоит помнить о непрямых эффектах данной пандемии, в частности: социальные ограничения и связанные с ними дистанционный режим работы, социальная изоляция, тревожные и депрессивные состояния, неизбежное снижение физической активности, изменение характера питания у значительной части людей, позднее и более редкое обращение за медицинской помощью – все это способствовало неблагоприятному течению ССЗ при их исходном наличии [18].

Очевидно, пациенты с АГ, ИБС, диабетом, ожирением представляют собой группу высокого риска, которая должна находиться под пристальным наблюдением с целью первичной и вторичной профилактики возможных осложнений, вызванных инфекцией SARS-CoV-2. Это в полной мере относится к тромбозам, которые, как правило, происходят с более высокой частотой у пациентов с COVID-19 и атеросклеротическим поражением сосудов [14]. И в этой связи особое значение приобретают вопросы

приверженности к лечению и контроля основных показателей вторичной профилактики ССЗ.

Все вышеизложенное подчеркивает важность изучения отсроченных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с ССЗ.

Степень разработанности темы исследования

Современные представления о последствиях перенесенного COVID-19, наиболее часто выявляемых клинических симптомах и патологических находках, легли в основу рекомендаций по скринингу и обследованию пациентов в постковидном периоде. Тем не менее принятые в разных странах стратегии различаются.

Во многих странах сплошного скрининга всех переболевших не проводится, и имеющиеся рекомендации сконцентрированы на отдельных категориях пациентов, например, перенесших определенные осложнения в остром периоде, отмечающих сохраняющиеся симптомы, представителей опасных профессий или возвращающихся к тренировкам спортсменах. Так, позиционный документ Европейского общества кардиологов 2021г. [19] предусматривал, в частности, проведение мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) коронарных артерий и эхокардиографии (ЭХО-КГ) у лиц, перенесших в остром периоде COVID-19 инфаркт миокарда (ИМ), проведение МРТ сердца пациентам, у которых развился миокардит, холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) и ЭХО-КГ при аритмиях и т.д. Пациентам с сохраняющимися симптомами в дополнение к тщательному сбору анамнеза и физикальному исследованию в этом документе предлагается проводить ЭХО-КГ, КТ и/или ультразвуковое исследование легких, МРТ сердца. Согласно позиции Европейского общества кардиологов 2022г. в отношении представителей опасных профессий [20], обследование должно базироваться на анамнестической информации об особенностях протекания острого периода инфекции, наличии сохраняющихся симптомов, результатах ЭКГ покоя и значении сатурации крови кислородом. При

выявлении отклонений или критериев высокого риска далее предусмотрено проведение кардиопульмонального нагрузочного теста и широкого набора визуализирующих исследований.

В России с 2022г. предусмотрено обследование всех граждан, переболевших COVID-19, в рамках профилактических медицинских осмотров и диспансеризации, при этом, в соответствии с Методическим пособием по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) [21], оценка сатурации, спирометрия, общий клинический анализ крови (ОАК) и биохимический анализ крови (БАК) должны проводиться всем переболевшим пациентам, а кроме этого, по показаниям, предусмотрены КТ, рентгенография органов грудной клетки, ЭХО-КГ, тест с шести минутной ходьбой (ТШХ), определение концентрации Д-димера, ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) вен нижних конечностей.

Вместе с тем очевидно, что COVID-19 – это новая и недостаточно изученная патология. Несмотря на то, что заболевание появилось всего 3,5 года назад, Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» Минздрава России пересматривались уже 18 раз (версия 18 от 26.10.2023). Каждый пересмотр рекомендаций был связан с обобщением клинических наблюдений, интенсивным изучением и анализом различных аспектов диагностики, профилактики и лечения COVID-19. Что касается отдаленных последствий заболевания, то их наличие не вызывает сомнений, но на сегодняшний день они изучены недостаточно. Существует очень большой разброс в отношении частоты выявления отдаленных осложнений COVID-19, в том числе сердечно-сосудистых, по данным исследований, проведенных в разных странах [22], что может быть связано с различиями систем здравоохранения, принятыми алгоритмами профилактики, диагностики, лечения и реабилитации пациентов, а, возможно, и генетическими, и этническими различиями. В этой связи представляется целесообразным проведение

отечественных исследований по отдаленному наблюдению за пациентами, перенесшими новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Учитывая тот факт, что наличие ССЗ по данным большинства исследований ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом в острой фазе заболевания, изучение отдаленных последствий COVID-19 у пациентов с ССЗ представляет значительный научный и практический интерес.

«Дальнейшее изучение постковидного синдрома, в частности его клинических проявлений, осложнений и их патофизиологических механизмов является одной из важных задач здравоохранения. Понимание клинικο-патогенетических тонкостей постковидного синдрома – основа для разработки оптимальных стратегий скрининга осложнений после перенесенного COVID-19, а также терапевтических вмешательств, направленных на улучшение параметров сердечно-сосудистого здоровья, в первую очередь у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями» [31].

Цель исследования

Изучить отдаленные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.

Задачи исследования

1. Оценить клиническое состояние на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.
2. Оценить лабораторно-инструментальные показатели на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.
3. Оценить частоту и характер сердечно-сосудистых и иных осложнений на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.

4. Оценить психологическое состояние и качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них на отдаленном этапе после COVID-19.

Научная новизна

Впервые в нашей стране изучены отдаленные последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 с использованием большого спектра клинических, лабораторных, инструментальных и иных методов обследования у пациентов с ССЗ через 3-7 месяцев после индексной госпитализации.

Впервые в нашей стране в рамках настоящего исследования проведен сравнительный анализ клинических показателей, результатов лабораторных и инструментальных исследований, показателей психологического статуса, качества сна, когнитивных функций и качества жизни у пациентов с ССЗ и без ССЗ на отдаленном этапе после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Проведенное исследование демонстрирует, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 ассоциирована с долгосрочными негативными эффектами на здоровье, включая появление новых случаев ССЗ и утяжеление имеющихся ССЗ. Пациенты с перенесенным ИМ, ХСН и особенно с ФП имеют очень высокие риски неблагоприятных исходов (в том числе госпитализаций и смерти) на отдаленном этапе после COVID-19, что подчеркивает важность особого внимания к этой группе пациентов и проведения активных мероприятий, направленных на профилактику осложнений, в рамках диспансерного наблюдения.

Теоретическая и практическая значимость

Определены отдаленные последствия COVID-19 у пациентов с ССЗ по данным оценки большого спектра клинических, клинико-инструментальных и

лабораторных показателей, показателей психологического статуса, качества жизни, и разработаны практические рекомендации.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России).

Дизайн исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Тема научной работы утверждена на заседании Ученого совета от 22.12.2020г. №10/380. Работа выполнена в рамках научной темы ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России №28 НИОКТР 12131199122-2.

Объектом исследования являлись пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19, через 3-7 месяцев после индексной госпитализации в COVID-центр ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Методология данного исследования выстроена согласно поставленным задачам. В связи с тем, что постковидный синдром по данным литературы характеризуется большой гетерогенностью клинических проявлений с вовлечением различных органов и систем, а также тем, что работа носила поисковый характер, в работе задействовано большое число клинических, лабораторных, инструментальных и иных методов обследования, включая методы оценки психологического статуса, когнитивного состояния, качества сна и качества жизни пациентов.

Все результаты, полученные в ходе работы, были проанализированы с использованием современных методов статистической обработки данных, отвечающих поставленной цели и задачам исследования.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, потребовавшая госпитализации пациентов, оказывает длительные негативные эффекты на здоровье, особенно у пациентов с ССЗ. Они в большей степени отягощены клиническими симптомами, в частности и имеют более низкие показатели функционального статуса.

2. Относительно короткий период отдаленного наблюдения (3-7 месяцев) за пациентами, ранее госпитализированными по поводу COVID-19, свидетельствует об утяжелении имеющихся ССЗ и появлении новых случаев ССЗ.

3. Проведенные инструментальные обследования (ЭХО-КГ) выявили диастолическую дисфункцию ЛЖ у значительной части пациентов, перенесших COVID-19 (у 83,0% пациентов с ССЗ и 40,8% пациентов без ССЗ), что в сочетании с повышенными уровнями NT-pro-BNP (у 39,9% пациентов с ССЗ и 10,0% пациентов без ССЗ) может свидетельствовать о наличии скрытой сердечной недостаточности.

4. У госпитализированных пациентов с COVID-19 на отдаленном этапе после заболевания продолжают определяться повышенные уровни неспецифических маркеров воспаления, маркеров воспаления миокарда и маркеров тромбообразования, что в большей мере характерно для пациентов с ССЗ.

5. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, через 3-7 месяцев после заболевания в значительной части случаев обнаруживаются когнитивные нарушения, нарушения сна, повышенный уровень стресса, при этом у пациентов с ССЗ фиксируются существенно более низкие показатели качества жизни (как интегрального показателя, так и отдельных доменов).

6. Установлены ССЗ, которые по данным одномерного и многомерного регрессионного анализа ассоциированы с наиболее неблагоприятными исходами (смертью, комбинированной конечной точкой 1 (все случаи смерти и

госпитализации), госпитализацией, комбинированной конечной точкой 2 (все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи АГ, ИБС, острого нарушения мозгового кровообращения, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дестабилизация ХСН, новые чрескожные коронарные вмешательства) на отдаленном этапе после COVID-19.

Внедрение результатов в практику

Основные результаты диссертационной работы и практические рекомендации по ведению пациентов с ССЗ, перенесших COVID-19, на отдаленном этапе внедрены и широко используются на практике в Институте клинической кардиологии им. ак. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Результаты работы учитывались при составлении рекомендаций «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [23].

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в ходе диссертационной работы, обеспечена включением в исследование достаточного числа (более 200) пациентов, которым был проведен большой комплекс современных клиничко-лабораторных исследований, инструментальных методов диагностики, методов оценки психологического состояния, когнитивного статуса, качества сна и качества жизни с последующим проведением анализа полученных результатов и статистической обработкой данных. Выводы и практические рекомендации основаны на анализе полученных результатов, проведенных в рамках работы исследований и аргументированы.

Материалы диссертации были доложены на межотделенческой конференции по апробации кандидатских диссертаций Института клинической кардиологии им.

ак. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России 20.10.2023 года, протокол №106.

Материалы работы представлены на российских и международных конгрессах и конференциях: Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2021» и 61-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология 2022: новая стратегия в новой реальности – открытость, единство, суверенитет»; Заседании Бюро Отделения медицинских наук Российской Академии Наук от 23.03.2023г., Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и генетические аспекты» 2023, Ежегодной Всероссийской научно-практической конференции «КАРДИОЛОГИЯ НА МАРШЕ 2023» и 63-й сессии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; The 27th ASEAN Federation of Cardiology Congress (AFCC 2023); VIII Междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» МОБИ-ХимФарма 2023.

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключался во включении пациентов в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. Автор устанавливал телефонный контакт с пациентами (или их родственниками), в ходе которого проводилась оценка жизненного статуса, фиксировались повторные госпитализации и их причина, сердечно-сосудистые и иные заболевания и их осложнения. Также автор предлагал всем пациентам пройти комплексное амбулаторное обследование по программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение» и непосредственно им осуществлялся прием согласившихся пройти обследование пациентов. Им осуществлялось оформление медицинской документации, а также проведение клинико-инструментального обследования пациентов. Автором был осуществлен поиск литературы по данной теме, сформирована база данных

включенных пациентов, проведена статистическая обработка материала, анализ и интерпретация полученных результатов, которые были изложены в настоящей диссертационной работе. Кроме того, результаты диссертационной работы были представлены в виде публикаций в журналах, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и научных докладов на российских и международных конгрессах и конференциях.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из которых 2 статьи в рецензируемых медицинских журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации, и 1 статья в журнале, индексируемом в базе данных Российского индекса научного цитирования (РИНЦ), 3 тезиса научных конференций.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 168 страницах машинописного текста на русском языке, иллюстрирован 10 приложениями, 43 таблицами и 2 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы изложения материалов и методов исследования, описания результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы. Список используемой литературы включает 205 источников, из них 20 российских и 185 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Возбудитель новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1], вирус SARS-CoV-2 – штамм коронавирусов, выявленный в конце 2019г. и достаточно быстро распространившийся по всему земному шару. С 2020г. распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 приобрело характер пандемии [2]. Хотя COVID-19 на начальных этапах поражает преимущественно дыхательную систему, накопленные клинические данные свидетельствуют о мультисистемном характере заболевания, которое нередко протекает тяжело и может приводить к смерти [23-25].

Стоит отметить, что тяжесть заболевания устойчиво коррелирует с возрастом пациентов и наличием сопутствующей патологии. У госпитализированных пациентов инфекция COVID-19 часто сочетается с ССЗ, в частности, с АГ, ИБС, фибрилляцией предсердий (ФП), СД 2 типа [26-28]. Перечисленные заболевания являются значимыми неблагоприятными предикторами более тяжелого течения COVID-19, развития осложнений и смертельных исходов [29-31]. Повышенный риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции также связывается с генетическими факторами, в частности, с полиморфизмом в генах, кодирующих олигоаденилат-синтетазы (OAS) 1, 2 и 3, которые активируют латентную активность рибонуклеиновой кислоты (РНК) и способствуют устойчивости к РНК-содержащим вирусам [32].

С тяжелым течением COVID-19 связано наличие мутаций, приводящих к нарушениям в работе интерферонов (ИФН) [32-35]. Среди известных полиморфизмов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) некоторые (rs2074192 и rs1978124) обладают защитным эффектом, а другие (rs2106809 и rs2285666), наоборот, связаны с более тяжелым течением заболевания [36]. О роли генетических факторов говорит повышенная частота тяжелых форм у представителей определенных расово-этнических групп, в первую очередь у афроамериканцев и выходцев из азиатских стран, что было подтверждено данными мета-анализа [37].

1.1. Структура вируса SARS-CoV-2 и особенности его проникновения в клетку

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, структура которого представлена четырьмя основными белками, а именно нуклеокапсидным, мембранным, оболочечным и шиповидным.

С клинической точки зрения, наибольший интерес представляет шиповидный белок, состоящий из двух субъединиц, S1 и S2, благодаря которым происходит пенетрация вируса в клетки. Субъединица S1 связывается с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 типа (АПФ2), тогда как S2 расщепляется трансмембранной сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), что способствует слиянию вируса с клеточной мембраной [38]. Шиповидный белок посредством гликозирования защищает вирус от иммунной системы хозяина и модулирует конформационную динамику рецептор-связывающего домена, расположенного на S1, тем самым обеспечивая взаимодействие вируса с АПФ2 [39].

В связи с тесной ассоциацией между SARS-CoV-2 и АПФ2, вирусные резервуары как правило локализуются в тканях с высокой экспрессией АПФ2 и TMPRSS2; таковыми являются эпителий трахеобронхиального дерева, пневмоциты 2 типа (клетки AT2), эндотелиальные клетки, кардиомиоциты и эпителиальные клетки тонкой и толстой кишки. Такое распределение восприимчивости клеток частично объясняет совокупность симптомов, патогномоничную для пациентов с COVID-19 [40-42].

Помимо АПФ2 и TMPRSS2, проникновению вируса в клетки могут способствовать и другие белки. АПФ2 экспрессируется в комбинации с катепсином L в пневмоцитах альвеолярного типа 1 (клетки AT1) и клетках AT2, энтероцитах, кардиомиоцитах и плаценте [43]. Катепсины активируют инфламасому NLRP3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3) – высокомолекулярный внутриклеточный комплекс, локализующийся в цитозоле клеток, в состав которого входят паттерн-распознающие рецепторы, сигнальные молекулы и различные

ферменты, в частности, каспазы. Активация инфламмомасом приводит к гиперпродукции интерлейкинов (Ил), а именно Ил-1 β и Ил-18, которые вызывают гибель клеток (апоптоз или пироптоз) и запускают множественные механизмы ремоделирования ультраструктуры миокарда, рекрутирования нейтрофилов и активации миелопоэза.

По данным аутопсийных исследований, наиболее высокая вирусная нагрузка, как правило, обнаруживается в образцах, полученных из верхних и нижних дыхательных путей, менее часто вирус обнаруживается в желудочно-кишечном тракте. Несмотря на частые клинические проявления со стороны нервной и кожно-мышечной систем, идентифицировать вирус в головном мозге и коже не удалось, не удалось это сделать и в крови [44].

1.2. Патофизиологические механизмы повреждения органов и тканей в остром периоде COVID-19

Многие клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 связаны с вызванными вирусом нарушениями в иммунной системе и последующим повреждением тканей [45]. Различные комбинации этих изменений можно разделить на следующие основные группы: (1) гуморальный иммунодефицит с дефектами В-клеток, (2) гиперовоспалительное состояние, характеризующееся потерей субпопуляций Т-клеток и высокими уровнями цитокинов, вызванное Ил-6, Ил-1 β , фактором некроза опухоли (ФНО)- α , и (3) комплемент-зависимое повреждение. В этих группах описаны нарушения функционирования различных компонентов иммунной системы [46]. Несмотря на иммунные ответы, ассоциированные с противовирусной защитой ИФН, при COVID-19 наблюдается бесконтрольная продукция цитокинов, способствующая повреждению тканей [47]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 иммунный ответ, связанный с ИФН, имеет тенденцию к уменьшению или задержке [48]. Субоптимальные ответы, связанные с ИФН, в этих условиях могут быть связаны с генетическими влияниями, нейтрализующими аутоантителами или истощением количества плазматоидных

дендритных клеток, которые продуцируют толл-подобный рецептор TLR7, который способствует связанным с ИФН ответам [49].

COVID-19 характеризуется специфическими цитокиновыми реакциями, что отличает данный вирус от других. Так, например, по сравнению с вирусом гриппа, воспалительный процесс при инфекции SARS-CoV-2 характеризуется большей степенью дегрануляции нейтрофилов и повышенным уровнем цитокинов, особенно Ил-1 β , Ил-1RA, ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ), а также хемокинов в частности: CCL7, CXCL1, CXCL8, CXCL11 и CXCL12a [50]. Инфекция SARS-CoV-2 в ряде случаев может спровоцировать синдром активации макрофагов, который характеризуется усилением реакций, связанных с ИФН II типа, а также повышением уровней Ил-6, Ил-1 β , ФНО- α и ферритина [51].

Инфекция SARS-CoV-2 также способствует дисбалансу между врожденным и адаптивным иммунитетом, который становится более выраженным по мере нарастания тяжести симптомов. Для легкого течения заболевания характерно преобладание адаптивного иммунного ответа с активным привлечением плазмобластов и CD8 + Т-клеток [48]. При этом более тяжелое течение заболевания характеризуется преобладанием врожденного ответа иммунитета с выработкой воспалительных цитокинов (например, Ил-6, Ил-1 β и ФНО- α), сопровождающейся лимфопенией и снижением CD4+ и CD8+ Т-клеток памяти, а также маркерами Т-клеточного истощения в условиях воспалительного микроокружения [49].

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 также отмечается повышение количества нейтрофилов низкой плотности, которые представляют собой подмножество дисфункциональных гранулоцитов, увеличение которых происходит при аутоиммунных и других воспалительных состояниях [52].

Нейтрофилы низкой плотности способствуют повреждению тканей, подавлению иммунитета, вызывая тромбоз и приводя к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET) [53-54], о которых будет также говориться ниже. Что касается изменений адаптивного иммунитета, тяжелая инфекция SARS-CoV-2 вызывает непропорциональное снижение количества

CD4 + Т-клеток, сопровождающееся изменением субпопуляций Т-клеток. У инфицированных пациентов повышено соотношение наивных CD4 + Т-клеток и снижена популяция Т-регуляторных клеток, особенно тех, которые модулируют аллергические реакции и аутоиммунитет [55]. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 стимулирует клетки Th1, Th2 и Th17, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов, таких как Ил-17, Ил-21, Ил-22 и ГМ-КСФ.

Патофизиологическими процессами, которые непосредственно лежат в основе повреждения тканей при новой коронавирусной инфекции, нередко являются образование вышеупомянутых нейтрофильных внеклеточных ловушек и развитие тромбоза. NET представляют собой трехмерные решетчатые структуры, состоящие из нитей дезоксирибонуклеиновой кислоты, несущих на себе антимикробные белки и цитокины. Имеются многочисленные данные о том, что ткани пациентов с тяжелой формой COVID-19 содержат повышенное количество NET по сравнению с пациентами с другими легочными заболеваниями [56-57].

Функцией NET является захват и уничтожение патогенов после их высвобождения из нейтрофилов, подвергающихся апоптозу. NET иммобилизуют вирусы и помещают их в непосредственный контакт с противовирусными белками. Образование NET ассоциируется с повышением уровня Ил-6, Ил-8/CXCL8 (Ил-8/C-X-C motif chemokine ligand), RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted)/chemokine (C-C motif) ligand 5 (RANTES/CCL5) и тромбоцитарного фактора 4 и может быть спровоцировано непосредственно жизнеспособным SARS-CoV-2 [58-59]. Образование NET является одним из критических компонентов врожденного иммунитета, но этот процесс может стать неконтролируемым и привести к повреждению клеток. Образование и активация NET приводит к формированию петли положительной обратной связи, которая способствует агрегации тромбоцитов и высвобождению цитокинов, а также активации компонентов комплемента [60].

Взаимосвязь между NET и системой гемостаза является одним из объяснений того, что у пациентов с тяжелыми формами COVID-19 более вероятно развитие легочного эндотелиального повреждения и тромбоза, чем у пациентов с гриппом,

и одновременно отмечается более высокая частота кровотечений [61]. Активация Р-селектина в тромбоцитах, образование мультимеров фактора фон Виллебранда, снижение уровня металлопротеиназы ADAMTS-13 и повышенная вязкость крови у пациентов с COVID-19 подтверждают концепцию о том, что многие пациенты с COVID-19 имеют нарушения в системе свертывания крови [62-63]. И наоборот, комбинация активации тромбоцитов и нейтрофилов также способствует образованию NET [64].

1.3. Особенности поражения различных органов и систем в остром периоде COVID-19

1.3.1. Поражение легких

Изучение патогенеза тяжелого течения COVID-19 осуществлялось уже с первых месяцев пандемии с использованием аутопсийных материалов [65]. С помощью визуализирующей масс-цитометрии было показано, что SARS-COV-2 преимущественно инфицирует эпителиальные клетки легких, хотя другие структурные вирусные белки содержатся и в других типах клеток. Уровни АПФ2 и TMPRSS2 на альвеолоцитах 1 и 2 типа (AT1 и AT2 клетки) обуславливают их восприимчивость к проникновению вируса. Клетки AT2 и макрофаги участвуют в ИФН-опосредованном иммунном ответе, способствуют дегрануляции нейтрофилов и рекрутированию других иммунных клеток посредством эффектов Ил-6 и Ил-1 β .

При наиболее тяжелых и фатальных случаях COVID-19 морфологическая картина поражения легких соответствует диффузному альвеолярному повреждению (ДАП), клиническим проявлением которого является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). У части пациентов с COVID-19 развивается тяжелое, быстро прогрессирующее ДАП в результате комбинированного воздействия прямого вирусного поражения, иммуноопосредованного повреждения и тромбоза, в то время как у других пациентов происходит организация ДАП с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. По-видимому, первая ситуация связана с более высокой

вирусной нагрузкой, повышенным уровнем цитокинов и активацией ИФН-стимулированных генов, а вторая характеризуется более низкой вирусной нагрузкой и меньшим вкладом ИФН в патогенез заболевания [66].

Хотя ДАП является наиболее типичным вариантом поражения легких у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, в некоторых случаях также наблюдаются изменения, напоминающие острую бронхопневмонию, которые, вероятно, отражают присоединение бактериальной суперинфекции [45].

Достаточно характерным, хотя и нечастым (< 20%) клиническим феноменом у пациентов с ковидной пневмонией является «счастливая» гипоксемия с парадоксальным отсутствием одышки, несмотря на низкие показатели сатурации. Эти случаи характеризуются сохранением податливости легких, отсутствием гипоксической вазоконстрикции и более крупными внутрилегочными шунтами, чем обычно у пациентов с ОРДС [67-68], и резко отличаются от других пациентов с тяжелым течением COVID-19, имеющих низкую податливость и плохо рекрутируемые участки легких, которым для поддержания оксигенации требуются более высокие показатели давления при искусственной вентиляции легких [69-71]. Эти, казалось бы, разные клинические подтипы на самом деле могут отражать и различные временные точки в ходе болезни [72].

У пациентов после тяжелого течения COVID-19 с выраженным повреждением легких, после разрешения ОРДС может развиваться легочный фиброз [73-74].

1.3.2. Сердечно-сосудистые эффекты COVID-19

Хотя клетки эндотелия экспрессируют АПФ2 и TMPRSS2 и, таким образом, потенциально могут быть инфицированы SARS-CoV-2, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что повреждение эндотелия в контексте COVID-19 является результатом иммунной активации эндотелиальных клеток цитокинами, активации калликреин-кининовой системы, индукции Ил-6 и активации комплемента [75]. Все эти факторы могут провоцировать гибель эндотелиальных клеток. Повреждение эндотелия является инициальным звеном запуска

васкулопатии и тромбообразования, приводящих к нарушению функционирования многих органов и систем [76-77].

На сегодняшний день активно дискутируется связь SARS-CoV-2 с развитием миокардита. Центральное место в предполагаемом механизме повреждения сердца у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 занимает повреждение микрососудов по типу васкулита [78-79]. Кроме того, исходя из результатов недавно опубликованного систематического обзора, острая сердечная недостаточность у пациентов с COVID-19 имеет в своей основе кардиомиопатию Такоцубо с примерно такой же частотой, что и миокардит [80]. Наконец, имеются данные о том, что SARS-CoV-2 вызывает нарушение дифференцировки кардиомиоцитов, что повышает вероятность дисфункции сердца без потери клеток [81]. Не могут не вызывать опасений данные, полученные на животных моделях и говорящие о том, что к инфекции SARS-CoV-2 могут быть восприимчивы клетки синусового узла, что может предрасполагать пациентов к последующим аритмиям [82].

1.3.3. COVID-19 и желудочно-кишечный тракт

Для желудочно-кишечного тракта характерна высокая степень экспрессии АПФ2 и TMPRSS2, в связи с чем при новой коронавирусной инфекции возможно наличие желудочно-кишечных симптомов [83-84]. Более чем у трети пациентов с легочными симптомами вирус может обнаруживаться в фекалиях, более того, он может выделяться в течение недель или месяцев от начала заболевания [85]. Приблизительно у 20% пациентов присутствуют желудочно-кишечные симптомы, в первую очередь – боль в животе, а также жалобы на диспепсические расстройства и диарею. Тяжесть желудочно-кишечных проявлений далеко не всегда пропорциональна тяжести поражения легких [86]. Модели *in vitro* показали, что вирус проявляет прямое повреждающее действие на эпителиоциты толстой кишки, а затем быстро распространяется на окружающие клетки [87]. Однако для патоморфологической картины поражения кишечника при SARS-CoV-2 наличие множественных некрозов эпителиальных клеток или воспаление слизистой оболочки, как правило, не характерно [88]. Большая часть желудочно-кишечных

проявлений COVID-19, скорее всего, является следствием выработки цитокинов, гиперкоагуляции и микрососудистого повреждения, а не прямой вирусной цитотоксичности. Поскольку пациенты с COVID-19 склонны к коагулопатии, частой патологоанатомической находкой в тонком и/или толстом кишечнике при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции являются картина изменений по ишемическому типу с признаками тромбоза мезентериальных сосудов [89].

1.3.4. Влияние COVID-19 на углеводный обмен

Уже в самом начале пандемии стало понятно, что пациенты с СД представляют собой одну из групп риска тяжелого течения болезни [90]. Кроме этого появляются все новые данные о том, что имеется и обратная связь: после перенесенного COVID-19 чаще регистрируются новые случаи СД [91], а также метаболические осложнения ранее существовавшего СД. Воздействие COVID-19 на обмен глюкозы, вероятно, является многофакторным. β -клетки экспрессируют АПФ2 и трансмембранную сериновую протеазу (TMPRSS2), а также другие факторы проникновения SARS-CoV-2 в клетку [92-93]. Подобно другим РНК-содержащим вирусам, в первую очередь, ротавирусам и вирусам Коксаки, SARS-CoV-2 может напрямую повреждать β -клетки и вызывать апоптоз внутри клетки [92-93]. Однако он также подавляет транскрипцию гена инсулина при одновременной активации глюкагона и других пептидов и вызывает трансдифференцировку β -клеток [94].

1.3.5. Дерматологические проявления COVID-19

При COVID-19 возможны достаточно разнообразные кожные проявления, в частности, папуло-везикулярные высыпания, сосудистые поражения кожи, уртикальные элементы, а также экзантематозно-кореподобная сыпь. Наиболее частыми являются эритематозные или пятнисто-папулезные высыпания, развивающиеся после появления системных симптомов (почти 50% пациентов с любыми высыпаниями). Эти поражения часто сопровождаются зудом и демонстрируют симметричное распределение по туловищу с центробежным

прогрессированием [95-96]. Считается, что дерматологические проявления новой коронавирусной инфекции отражают кожные реакции на циркулирующие вирусные антигены и характеризуются повреждением эндотелия и периваскулярным воспалением сосудов кожи.

1.4. Долгосрочные клинические последствия COVID-19

Несмотря на то, что большинство пациентов через несколько недель от начала заболевания COVID-19 чувствуют себя выздоровевшими, достаточно скоро после начала пандемии появились свидетельства о том, что у некоторых людей сохраняется или появляется вновь довольно широкий спектр клинических симптомов различной интенсивности, причем не всегда зависящих от исходной тяжести заболевания [97-98]. Термин «долгий COVID (постковидный синдром)» был введен в мае 2020 г. [99].

Со временем стало ясно, что долгий COVID стал серьезной проблемой общественного здравоохранения, и от него страдают миллионы людей во всем мире. Вначале не существовало общепринятой терминологии для описания этого феномена. В декабре 2020г. Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования Великобритании (NICE) предложил определение, основанное на длительности временного периода от момента острого заболевания, в течение которого пациент еще имеет симптомы, не объясняемые альтернативным диагнозом [100]. Согласно данному документу диагноз «долгий COVID (long COVID)» выставляли пациентам, у которых жалобы сохранялись через 12 недель после острого периода заболевания. Затем в обновленных документах было проведено различие между термином «продолжающийся симптоматический COVID-19», который применялся к пациентам, сообщающим о симптомах в период от 4 до 12 недель после острого COVID-19, и термином «постковидный синдром», описывавшим тех, кто все еще испытывает симптомы через 12 недель и более от начала болезни.

В октябре 2021г. ВОЗ предложила консенсусное определение «состояния после COVID-19». Оно определялось как наличие симптомов продолжительностью

не менее 2 месяцев у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе [101]. По данным ВОЗ, это состояние обычно проявляется через 3 месяца от начала острого заболевания, но не может быть объяснено альтернативным диагнозом.

«Несмотря на достаточно активный научный поиск в этой области, долгосрочные последствия COVID-19 пока изучены недостаточно. Тем не менее, накопленные данные свидетельствуют о различных соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. Отчасти это было ожидаемым: анализ данных по недавним вспышкам других коронавирусных инфекций – острого респираторного дистресс-синдрома (SARS) в 2002г. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012г. показал, что у четверти выживших больных спустя 6 месяцев после госпитализации были снижены функция легких и толерантность к физической нагрузке (по данным мета-анализа 28 исследований) [102].

Очевидно, что изучение отдаленных последствий COVID-19 является сегодня крайне актуальной задачей, имеющей большое медико-социальное значение» [31]. По всей видимости, для исследования данной проблемы в наибольшей степени подходят те пациенты, которые перенесли инфекцию во время первых волн пандемии, так как, в дополнение к наибольшей длительности наблюдения, в этой популяции отмечалась наиболее высокая частота постковидного синдрома, которая снижалась при последующих волнах. Судя по всему, это в первую очередь связано со сменой циркулирующих штаммов. Так, имеются данные о снижении частоты постковидного синдрома при переходе от первоначального штамма SARS-CoV-2 к варианту дельта [103], а после того, как доминирующим возбудителями инфекции стали различные варианты штамма омикрон, произошло дальнейшее снижение частоты развития постковидного синдрома [104-105]. Свой вклад также могла внести массовая вакцинация населения, хотя имеющиеся на данный момент исследования по оценке ее влияния на частоту развития постковидного синдрома в значительной степени гетерогенны

[106]. Определенную роль могла сыграть и применявшаяся противовирусная терапия (в частности, комбинированный препарат «нирматрелвир и ритонавир») [107].

Несмотря на то, что ученые по всему миру практически сразу начали наблюдение за состоянием здоровья переболевших COVID-19 пациентов, у китайских исследователей было определенное временное преимущество. Первым было крупное (n=1733) когортное исследование с участием пациентов с подтвержденной инфекцией COVID-19, которые были госпитализированы в одну из больниц г. Ухань (Китай) с января по май 2020г. Результаты показали, что наиболее частыми симптомами через 6 месяцев после выписки из стационара были утомляемость или мышечная слабость (у 63%), нарушения сна (26%), симптомы тревожности или депрессии (у 23%). Примерно у 20-29% пациентов (в зависимости от исходной тяжести состояния) результаты пробы ТШХ оказались хуже ожидаемых, а у пациентов из исходно наиболее тяжелых клинических категорий часто (до 56% случаев) отмечались нарушения диффузионной способности легких и резидуальные изменения по данным КТ [108].

Вслед за китайскими данными достаточно быстро стали появляться работы, подытоживающие опыт врачей из других стран. Одной из первых европейских работ по изучению долгосрочных последствий новой коронавирусной инфекции стало небольшое (n=478) французское когортное исследование, в котором описывались результаты телефонного интервью и амбулаторного обследования, проведенного через 4 месяца после выписки из стационара у пациентов, которые были госпитализированы во время первой волны с марта по май 2020г. Во время телефонного интервью 244 пациента (51%) сообщили о наличии хотя бы одного симптома, которого не было до заболевания COVID-19: это были утомляемость у 31%, когнитивные симптомы у 21% и одышка у 16% участников. По данным объективного обследования изменения паренхимы легких по данным КТ были отмечены у 108 из 171 пациентов (63%), наиболее часто это были небольшие участки «матового стекла». Фибротические изменения, обычно охватывающие менее 25% всей легочной паренхимы, наблюдались у 33 из 171 пациентов (но в

подгруппе из 49 пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром, их доля была выше – 39%). Среди 94 пациентов, чье состояние потребовало нахождения в отделении интенсивной терапии, у 23%, 18% и 7%, соответственно, были выявлены тревожные, депрессивные симптомы и признаки посттравматического стрессового расстройства. У 10% пациентов, которым требовались условия интенсивной терапии, было отмечено снижение ФВ ниже 50%, а у двух человек была впервые диагностирована хроническая болезнь почек [109].

Представляет интерес также работа российских исследователей из НИИ СП им. Н.В. Склифосовского [110], которые на разных сроках после перенесенной инфекции (длительность наблюдения до 180 дней) выполняли пациентам комплексную оценку состояния легких, включающую вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, КТ и функциональные методы исследования. Результаты показали, что, несмотря на исходно высокую частоту обнаружения отклонений, все изменения в этот период постепенно регрессировали, в частности, объем поражения легочной ткани по данным КТ в динамике уменьшался с 67,3% до 30,9% через 1-2 месяца и далее до 19,7% через 2-6 месяцев. Таким образом, было показано сохранение поражения некоторого объема легочной ткани по данным КТ на отдаленном этапе после острой фазы COVID-19.

Впоследствии появились и существенно более крупные исследования. Примером может служить опубликованное в феврале 2022г. крупное когортное исследование, базировавшееся на данных из электронных медицинских карт, относящихся в общей сложности к 40 госпитальным системам. В базу данных вошло 338 024 человек моложе 20 лет и почти 1,8 млн лиц из более старших возрастных групп, среди которых у 26 665 и 168 701 человек, соответственно, были положительные результаты тестирования на COVID-19. Исследователи анализировали новые диагнозы и симптомы, появившиеся у участников в период от 1 до 5 месяцев после лабораторного подтверждения новой коронавирусной инфекции. В более старшей возрастной подгруппе наиболее частыми новыми состояниями были одышка, утомляемость и нарушения сна, которые были более

распространены у участников, которым потребовалась госпитализация, и особенно – искусственная вентиляция легких. Среди детей и молодых взрослых (возраст <20 лет) наиболее распространенными оказались новые кишечные симптомы, а также утомляемость и одышка [111].

Некоторые исследователи фокусировались на прицельном изучении долгосрочных последствий COVID-19 для конкретных органов и систем. Примером может служить опубликованный в феврале 2022г. анализ кардиоваскулярных последствий через 1 год после перенесенной инфекции у 153 760 пациентов, получавших медицинскую помощь в системе Управления здравоохранения ветеранов армии США. По сравнению с аналогичными пациентами без анамнеза COVID-19, у перенесших инфекцию был повышен риск развития инсульта (ОР 1,52) и других цереброваскулярных заболеваний, острых коронарных синдромов (ОР 1,72), ФП (ОР 1,71), нарушений сердечного ритма, перикардита (ОР 1,85) и миокардита (ОР 5,38), а также сердечной недостаточности (ОР 1,72). Отмечалось также повышение риска тромбоэмболических осложнений – тромбоэмболии легочной артерии (ОР 2,93), тромбоза глубоких вен (ОР 2,09) и поверхностных вен (ОР 1,95). Данные риски присутствовали даже у тех пациентов, которые не нуждались в госпитализации, и нарастали параллельно тяжести инфекции в остром периоде [112].

В более свежем исследовании, также посвященном кардиоваскулярным последствиям и использующим базу данных Британского Биобанка, для 17 871 случаев COVID-19 с использованием техники псевдорандомизации были подобраны по два избежавших инфицирования контроля. В сформированной таким образом выборке изучались следующие исходы: ИМ, инсульт, сердечная недостаточность, ФП, венозные тромбоэмболии (ВТЭ), перикардит, общая и сердечно-сосудистая смертность, а также смертность от ИБС. Результаты показали, что пациенты, которым в остром периоде не понадобилась госпитализация (n=14 304), имели повышенный риск развития ВТЭ (ОР 2,74; 95% ДИ 1,38-5,45; p=0,004) и смерти (ОР 10,23; 95% ДИ 7,63-13,70; p<0,0001). Лица с госпитализацией в связи с COVID-19 в анамнезе (n=2701) имели повышенный риск всех

рассматриваемых конечных точек, но наиболее сильные ассоциации были отмечены в отношении ВТЭ (ОР 27,6; 95% ДИ 14,5-52,3; $p<0,0001$), сердечной недостаточности (ОР 21,6; 95% ДИ 10,9-42,9; $p<0,0001$) и инсульта (ОР 17,5; 95% ДИ 5,26-57,9; $p<0,0001$). Повышенные риски ССЗ наблюдались также у тех пациентов, которые во время COVID-19 госпитализировались по каким-то иным причинам. Данные риски были наиболее высокими в первые 30 дней от начала заболевания, но оставались выше, чем в контрольной группе, и в дальнейшем [113].

Особого внимания заслуживают работы, посвященные изучению влияния новой коронавирусной инфекции на когнитивные функции. Например, кросс-секционное исследование, проведенное в Нью-Йоркской госпитальной сети Mount Sinai, которое включало 740 пациентов, в основном среднего возраста (медиана возраста 49 лет), без каких-либо когнитивных нарушений в анамнезе, у которых за несколько месяцев до обследования была выявлена в остром периоде или потом подтверждена ретроспективно по данным серологических тестов новая коронавирусная инфекция. Участники должны были пройти обширный набор нейropsychологических тестов, охватывающий разные аспекты внимания, памяти, обработки информации, исполнительных функций, а также вербальной беглости. Даже в такой относительно молодой когорте оказалось, что существенная доля участников демонстрирует различные когнитивные дефициты (у 18% – нарушения скорости обработки информации, у 16% – проблемы в области исполнительных функций, у 15-20% – нарушения разных типов вербальной беглости, у 23-24% – нарушения различных аспектов памяти). Необходимость госпитализации в остром периоде COVID-19 повышала вероятность этих нарушений приблизительно в два и более раза (ОШ от 1,8 для дефицитов в области исполнительных функций до 2,8 для нарушения внимания) [114].

В многоцентровом немецком исследовании, в котором когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале когнитивных функций, доля пациентов с нарушениями оказалась также высока. В этой работе, охватывавшей 969 пациентов и столько же человек в группе контроля, через ≥ 6 месяцев после перенесенной болезни в 26% случаев были выявлены легкие, а в 1% – умеренные когнитивные

нарушения. Факторами, ассоциированными с когнитивными нарушениями, были: возраст старше 65 лет, мужской пол, низкий уровень образования и психоневрологические заболевания в анамнезе. В этой же работе у участников также оценивалась утомляемость; для объективизации этого показателя использовалась шкала оценки усталости FACIT. Было показано, что 19% пациентов имели клинически значимую утомляемость по сравнению с 8% контрольной группы, не переносившей COVID-19 ($p < 0,001$). Факторами, повышавшими вероятность жалоб на утомляемость, были женский пол, более молодой возраст, депрессия в анамнезе и количество симптомов в острой фазе COVID-19. Среди отдельных симптомов острого периода COVID-19 с длительной утомляемостью в наибольшей степени ассоциировались изменения состояния сознания, головокружение и миалгии. Четкой связи между утомляемостью и когнитивными нарушениями обнаружено не было, эти состояния совпадали лишь у 5% участников [115].

Повышенная утомляемость, равно как и ряд соматических симптомов, тесно связаны с функционально важными показателями мобильности пациентов, которым было посвящено крупное канадское популяционное исследование с участием более чем 21 тысячи пожилых людей (в возрасте 65 лет и старше). Его результаты показали, что даже амбулаторно перенесенное заболевание COVID-19 приводит к примерно двукратному повышению вероятности ухудшения целого ряда показателей мобильности пациента (таких как выполнение бытовых физических нагрузок, рекреационная физическая активность, способность подняться из положения сидя) по сравнению с их сверстниками, которые подвергались тем же самым противоэпидемическим административным ограничениям, но которым удалось избежать инфекции [116].

Как показывают данные исследований, в постковидном периоде у пациентов часто регистрируются нарушения сна. Данная проблема также достаточно широко изучается. В частности, в работе японских авторов [117] показано, что у подавляющего большинства (75%) пациентов, жаловавшихся на бессонницу, отмечалось нарушение индукции сна, при этом ранние пробуждения встречались

значительно реже. Несколько отличающиеся результаты были получены в небольшой работе российских ученых из Сибири [118]. В исследование были включены 115 пациентов (средний возраст $54,2 \pm 12,5$ лет), перенесших новую коронавирусную инфекцию в период от 2 до 11 месяцев до включения. По результатам анализа выявлено, что наиболее распространенным «постковидным» расстройством сна оказался синдром беспокойных ног (75%), а первичная инсомния диагностировалась значительно реже и только у пациентов после среднетяжелого течения COVID-19 (9%).

По мере увеличения давности существования пандемии, разумеется, увеличивалась и длительность наблюдения за пациентами. Первые результаты годичного наблюдения после перенесенной инфекции также были представлены китайскими авторами. Через 1 год после госпитализации хотя бы один симптом сохранялся у 45% участников (среди наиболее частых называли утомляемость, потливость, заложенность в груди, тревожность и миалгии), при этом тяжесть заболевания в остром периоде ассоциировалась с большим количеством симптомов через 12 месяцев [119]. В этом контексте представляет интерес небольшая работа [120] исследователей из г. Санкт-Петербург, которые через 1-2 года после перенесенной инфекции регистрировали нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) даже у пациентов с легким течением (63% участников), а при тяжелом течении заболевания у 13% пациентов сохранялись единичные участки «матового стекла», у 34% – мозаичность вентиляции и воздушные ловушки. У пациентов со снижением диффузионной способности легких выявлялись уплотнение междолькового интерстиция по типу интерстициальной пневмонии небольшой протяженности (65%), зоны консолидации (34%), зоны пневмосклероза (54%), дисковидные ателектазы (31%), бронхоэктазы (26%), признаки облитерирующего бронхоолита (42%), формирование легочной гипертензии (38%).

На данный момент опубликовано также несколько систематических обзоров и мета-анализов, посвященных долгосрочным клиническим последствиям новой коронавирусной инфекции. В систематическом обзоре 39 исследований,

охватывавших более 10 000 пациентов (48% женщин, 78% из них перенесли госпитализацию) из 12 стран, максимальное среднее время наблюдения составило 221,7 (стандартное отклонение 10,9) дней после начала заболевания COVID-19. Было описано более чем 60 широко распространенных физических или психологических симптомов, среди которых чаще всего упоминались слабость (41%; 95% ДИ 25%-59%), общее недомогание (33%; 95% ДИ 15%-57%), утомляемость (31%; 95% ДИ 24%-39%), нарушение концентрации внимания (26%; 95% ДИ 21%-32%) и одышка (25%; 95% ДИ 18%-34%). 37% пациентов (95% ДИ 18%-60%) сообщили о снижении качества жизни; в 26% (10/39) исследований было продемонстрировано ухудшение функции легких [121].

Практически вслед за этой публикацией, в октябре 2021 года, был опубликован еще один систематический обзор, куда уже вошло 57 исследований, охватывающих более 250 тысяч перенесших COVID-19 пациентов. Последствия перенесенной инфекции оценивались в краткосрочной (через 1 месяц), среднесрочной (через 2-5 месяцев) и в долгосрочной (6 месяцев и более) перспективе. Во всех этих временных точках хотя бы один симптом сохранялся примерно у половины участников (у 55%). Наиболее распространенные последствия перенесенной инфекции включали остаточные респираторные нарушения (наиболее часто – сохраняющиеся рентгенологические изменения, одышку и продолжающуюся потребность в кислороде), неврологические расстройства (в первую очередь нарушения обоняния и вкуса и когнитивные нарушения), психические нарушения (наиболее часто – тревожные расстройства), снижение функциональной мобильности и общие симптомы (среди наиболее частых – боли в мышцах и слабость). Симптомы, подозрительные в отношении патологии ССС – боли в грудной клетке и сердцебиение, отмечались у 13,3% и 9,3%, соответственно [122].

По данным мета-анализа 15 исследований, опубликованных до 1 января 2021г. [123], который охватывал 47 910 пациентов, оказалось, что хотя бы один долгосрочный симптом присутствовал у 80% пациентов: наиболее частыми из них

были утомляемость (58%), головная боль (44%), нарушения внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%).

В более позднем мета-анализе, охватывавшем 196 исследований, опубликованных до января 2022 г. и включавших в общей сложности более 120 тысяч пациентов, общая частота любых длительно сохраняющихся симптомов оценивалась в 56,9%, при этом наиболее часто встречались общие симптомы (31%), а наиболее редкими были желудочно-кишечные нарушения (7%). Какие-либо длительные неврологические, общие и сердечно-сосудистые симптомы после COVID-19 чаще встречались у женщин. Более старший возраст ассоциировался с более высокой частотой общих, респираторных, психических, пищеварительных и кожных симптомов. Авторы сделали вывод о том, что длительное сохранение симптомов после инфекции SARS-CoV-2 является частым явлением независимо от тяжести острого заболевания [124].

Еще один мета-анализ [125] был посвящен изучению стойких остаточных симптомов в общей популяции пациентов перенесших COVID-19, включающей как госпитализированных, так и амбулаторных больных, а также как случаи с лабораторным подтверждением, так и неподтвержденные случаи. В общей сложности было включено 194 исследования с объемом выборки не менее 100 человек. Общее число участников составило 735 006 человек. По крайней мере 45% пациентов в среднем через 126 дней после COVID-19, независимо от факта госпитализации в анамнезе, продолжали испытывать по меньшей мере один неразрешившийся симптом. Утомляемость часто отмечалась как у госпитализированных (28,4%; 95% ДИ 24,7-32,5%), так и у перенесших инфекцию амбулаторно (34,8%; 95% ДИ 17,6-57,2%) пациентов. У ранее госпитализированных пациентов также часто регистрировались изменения по результатам КТ и/или рентгенографии органов грудной клетки (45,3%; 95% ДИ 35,3-55,7%) и нарушение диффузионной способности легких (31,7%; 95% ДИ 25,8%-3,2%).

Отдельно стоит обратить внимание на мета-анализ Han Q. и соавт. [126], целью которого было проведение анализа временной устойчивости резидуальных

симптомов COVID-19. В анализ вошли исследования с длительностью наблюдения не менее года. В общей сложности было включено 18 исследований и обобщены годовые результаты наблюдения за 8591 пациентом. Наиболее распространенными симптомами были утомляемость/слабость (28 %, 95 % ДИ: 18-39), одышка (18 %, 95 % ДИ: 13-24), артралгии (26 %, 95 % ДИ: 8-44), депрессия (23 %, 95 % ДИ: 12-34), тревожность (22 %, 95 % ДИ: 15-29), снижение памяти (19 %, 95 % ДИ: 7-31), затруднение концентрации внимания (18 %, 95 % ДИ: 2-35) и бессонница (12%, 95% ДИ: 7-17). Вероятность сохранения симптомов через год была выше у женщин и пациентов с исходно более тяжелым течением заболевания.

1.5. Современные представления о патофизиологии постковидного синдрома

На данный момент существует острая необходимость в выяснении патофизиологических механизмов, а также в разработке целенаправленных вмешательств для пациентов с постковидным синдромом. Поскольку отмечающиеся у постковидных пациентов жалобы могут совпадать с таковыми при ряде других состояний, не связанных конкретно с COVID-19 (таких как синдром «последствий интенсивной терапии» у наиболее тяжелых пациентов или обострение ранее существовавших заболеваний), сохраняется значительная неопределенность в отношении патогенеза долгого COVID-19. У части пациентов механизм развития симптомов логически можно было объяснить перенесенным в острой фазе заболевания выраженным повреждением органов и систем, однако у других пациентов новые симптомы появляются после легкой инфекции и без каких-либо признаков устойчивого поражения органов и тканей [127-128]. В этой связи изучение патогенетических механизмов развития постковидного синдрома имеет первостепенное значение, поскольку оно может сыграть важную роль в поиске возможных подходов к его лечению.

В систематическом обзоре D. Castanares-Zapatero и соавт [129] описываются несколько механизмов, потенциально задействованных в патогенезе долгого COVID-19. Во-первых, предполагается, что определенную роль играют те

вызванные вирусом клеточные изменения, которые связаны с его нейротропизмом. Этот механизм может объяснить расстройства обоняния и те клинические проявления, которые связаны с дисфункцией вегетативной нервной системы. Во-вторых, считается, что нарушение регуляции иммунных реакций вследствие либо первоначальной инфекции, либо скрытой персистенции вируса может провоцировать аутоиммунные реакции, активацию свертывающей системы крови и процессов фиброобразования, а также метаболические нарушения. Один из предполагаемых механизмов воспалительных и аутоиммунных проявлений при долгом COVID-19 заключается в образовании антител к рецептору АПФ2, которые приводят к снижению его активности. Это потенциально может увеличивать уровни ангиотензина 2, тем самым вызывая провоспалительное состояние [130]. Кроме того, поскольку имеются данные о возможной персистенции вируса, основанные на идентификации вирусных частиц в ряде органов после острой инфекции [131-132], нельзя исключить и прямого вирусного повреждения. Таким образом, многочисленные клинические проявления постковидного синдрома, по-видимому, не могут быть объяснены каким-то одним патофизиологическим механизмом, наоборот, вероятно, в его основе лежит сложное переплетение многих механизмов. Часть долгосрочных неврологических последствий может быть вызвана осложнениями COVID-19 в остром периоде, такими как инсульт, энцефалит или синдром Гийена-Барре (острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия) [133]. Но есть и другие неврологические симптомы, например, когнитивные и психические расстройства, головная боль и дисфункция обоняния или вкуса, патофизиология которых может и не зависеть от острой фазы болезни. Предполагается, что попадание SARS-CoV-2 в мозг (либо через полость носа, либо через с кровотоком) вызывает нейровоспаление. Исследователи выдвинули гипотезу о роли стойкого нейровоспаления в появлении психоневрологических симптомов, которые сопровождаются активацией микроглии или аутоиммунными реакциями [134].

Сердечно-сосудистые последствия COVID-19 также могут быть связаны с осложнениями острой инфекции (например, повреждение миокарда вследствие

тяжелой гипоксии) [135], однако их механизм может быть связан с вызванными вирусом микрососудистыми нарушениями или воспалением миокарда. Кроме того, COVID-19 может вызывать аутоиммунные нарушения, в частности, у пациентов с COVID-19 в острой фазе заболевания были обнаружены антифосфолипидные антитела. Образование этих антител сопровождается сосудистым воспалением и тромботическими осложнениями [136]. У пациентов, жалующихся на продолжающиеся симптомы после выздоровления, посредством позитронно-эмиссионной томографии/КТ с радиофармпрепаратом 18F- фтордезоксиглюкозой было выявлено сохранение воспалительной активности, соответствующей васкулиту крупных сосудов [137]. Сердечно-сосудистые симптомы также могут быть следствием нарушения работы вегетативной нервной системы. Синдром постуральной ортостатической тахикардии, характерный для этих пациентов, может быть вызван дисфункцией хемо- или механорецепторов, обусловленной вирусным повреждением или образованием аутоантител [138-139]. В частности, у пациентов с синдромом постуральной ортостатической тахикардии были идентифицированы антитела против катехоламиновых рецепторов, способные модулировать частоту сердечных сокращений (ЧСС), а также аутоантитела против рецептора ангиотензина 2 и эндотелина [140].

Среди механизмов устойчивого поражения органов дыхания в постковидном периоде ведущее место занимает легочный фиброз – аналогично последствиям других вариантов тяжелого воспаления и травмы органов дыхания [141-142]. Одним из дополнительных повреждающих факторов может быть длительное воздействие кислородотерапии, которая в наиболее тяжелых случаях может привести к усилению окислительного стресса в легких [142]. Длительные респираторные симптомы могут быть вызваны повреждением микроваскулярного русла легких, которое потенциально может приводить к легочной гипертензии [143]. Есть также данные о том, что сохраняющаяся одышка при отсутствии объективных признаков поражения легких гипотетически может быть связана с неадекватной регуляцией вентиляции в результате поражения вегетативной нервной системы [138-139].

Некоторые работы также связывают симптомы постковидного синдрома с нарушениями в работе иммунной системы [144-146]. Среди основных предположений в этом направлении – персистирующая инфекция [147], синдром активации тучных клеток [148], устойчивая нерегулируемая активация иммунной системы с последующим хроническим вялотекущим воспалением.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

«В исследование включались пациенты, находившиеся на стационарном лечении в перепрофилированном COVID-центре ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России за период с апреля по июнь 2020г. Через 3-7 мес. после индексной госпитализации со всеми успешно пролеченными и выписанными пациентами (n=700) устанавливался телефонный контакт, посредством которого они приглашались к участию в исследовании по программе «COVID-19–отдаленное наблюдение» (Приложение 1). В ходе телефонного контакта с пациентами и/или их родственниками проводилась оценка жизненного статуса пациентов: фиксировались повторные госпитализации, их причина, впервые выявленные сердечно-сосудистые и иные заболевания, осложнения сердечно-сосудистых заболеваний, летальные исходы и их причина. Телефонный контакт был установлен с 612 пациентами или их ближайшими родственниками (отклик – 87,4%). В ходе телефонного контакта было установлено, что 27 пациентов (4,4%), успешно пролеченных и выписанных из COVID-центра, умерли в течение 3-7 ($6,8 \pm 1,6$) месяцев после выписки, из них 26 (96,3%) человек страдали ССЗ.

С 88 пациентами контакт установить не удалось (40 из них были жителями других регионов Российской Федерации).

Дали согласие на участие в программе амбулаторного обследования «COVID-19 – отдаленное наблюдение» 213 человек.

От участия в программе отказались 372 человека. Наиболее частой причиной отказа от участия в программе были мероприятия по снижению распространения COVID-19, реализуемые правительством г. Москвы для лиц старше 65 лет, и опасения пациентов более молодого возраста в отношении повторного заражения в медицинском учреждении» [31].

Критерии включения

- Возраст старше 18 лет
- Последовательные пациенты, находившиеся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции COVID-19 в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в апреле-июне 2020г.
- Согласие на участие в программе отдаленного наблюдения «COVID-19 – отдаленное наблюдение», подписанное пациентом
- Возможность заполнения опросников

Критерии исключения

- Отказ пациента от участия в программе «COVID-19 – отдаленное наблюдение»
- Деменция и другие психические заболевания

Дизайн исследования представлен на рисунке 1А.

Дизайн исследования



Рисунок 1А – Дизайн исследования

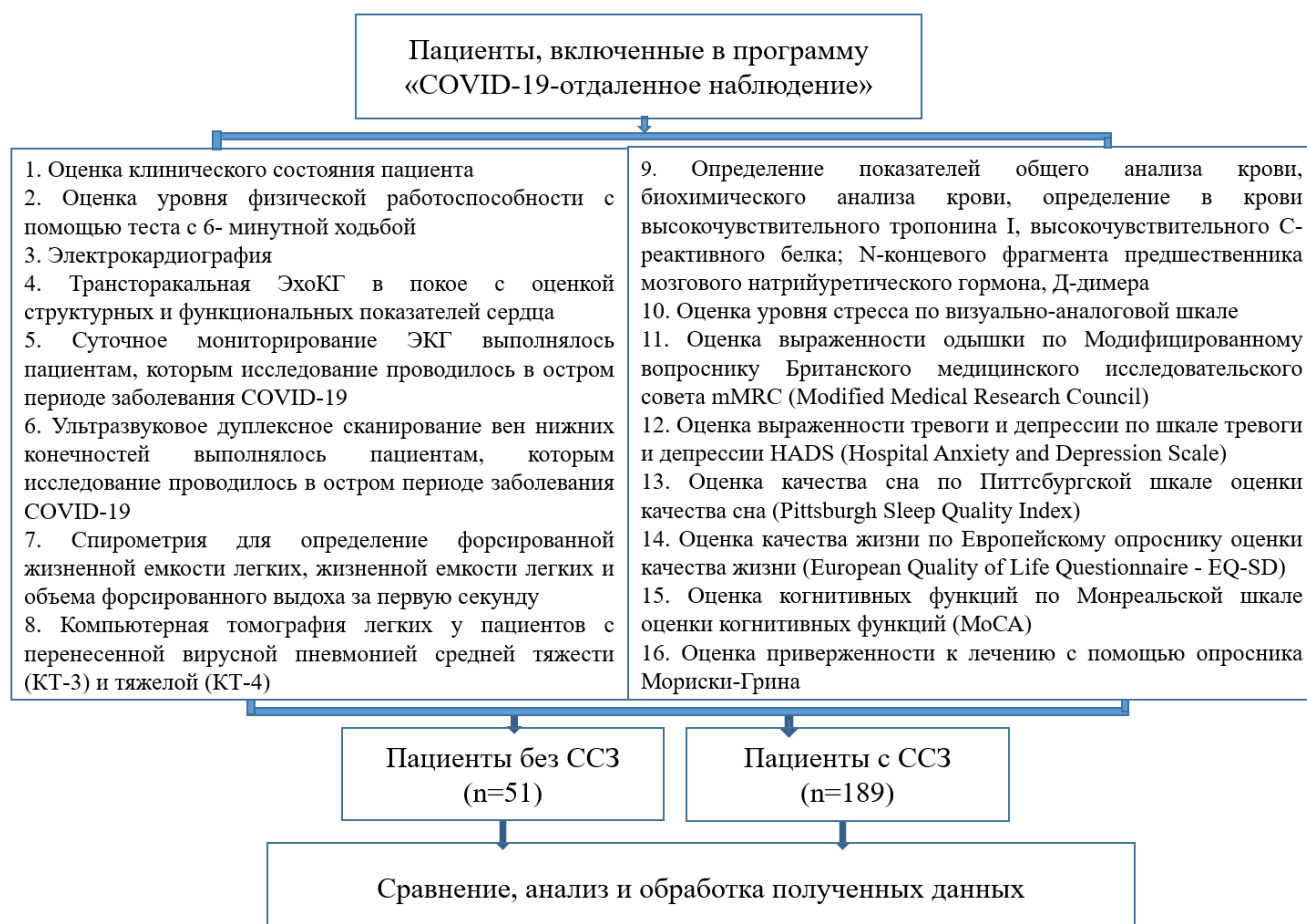


Рисунок 1Б – Дизайн исследования (продолжение)

Все пациенты, согласившиеся принять участие в исследовании, подписали информированное согласие на участие. Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (протокол № 262 заседания Комитета от 30.11.2020 г.).

Общая характеристика включенных пациентов представлены в таблице 2.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В исследование включили 240 пациентов (136 мужчин, 104 женщины), перенесших COVID-19, в возрасте от 19 до 94 лет (медиана 58 лет).

Информация о наличии или отсутствии ССЗ на момент госпитализации по поводу COVID-19 была доступна у всех пациентов и включала сведения о следующих ССЗ: АГ, ИБС (стенокардия напряжения, ИМ в анамнезе, реваскуляризация миокарда в анамнезе), ФП, ХСН, атеросклероз артерий нижних

конечностей, нарушение мозгового кровообращения (НМК) в анамнезе. Среди пациентов с наличием ССЗ в 4 случаях отсутствовали данные о наличии ХСН, в 4 – атеросклероза артерий нижних конечностей, в двух – стенокардии напряжения, в одном – ИМ и реваскуляризации миокарда в анамнезе и еще в одном – ФП. Поскольку у каждого из этих пациентов имелось как минимум одно ССЗ, они были включены в анализ, несмотря на наличие пропущенных данных.

ССЗ до госпитализации по поводу COVID-19 были диагностированы у 189 (78,8%) пациентов. Группой сравнения являлась группа лиц без ССЗ (n=51). Из включенных в исследование 240 пациентов, проспективное наблюдение завершили 212 человек, 27 – умерли, 1 – отказался от участия в исследовании (рисунок 1).

В таблице 1 отражены частота и структура ССЗ до госпитализации пациентов в COVID-центр ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Таблица 1 – Частота и структура ССЗ у всех пациентов, включенных в исследование, и в группе пациентов с ССЗ

Показатель	Все пациенты N	n (%)	Пациенты с ССЗ N	n (%)
Артериальная гипертония	240	177 (73,8%)	189	177 (93,6%)
1 степень		43 (24,3%)		43 (24,3%)
2 степень		70 (39,5%)		70 (39,5%)
3 степень		64 (36,2%)		64 (36,2%)
Ишемическая болезнь сердца:	240	41 (17,1%)	189	41 (21,7%)
Стенокардия напряжения	238	18 (7,6%)	187	18 (9,6%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	239	25 (10,5%)	188	25 (13,3%)
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	239	19 (7,9%)	188	19 (10,1%)
ЧКВ		15 (7,9%)		15 (7,9%)
АКШ		6 (31,6%)		6 (31,6%)
Фибрилляция предсердий	239	38 (15,9%)	188	38 (20,2%)
Пароксизмальная форма		30 (78,9%)		30 (78,9%)
Постоянная форма		8 (21,1%)		8 (21,1%)

Продолжение таблицы 1

Показатель	Все пациенты N	n (%)	Пациенты с ССЗ N	n (%)
Хроническая сердечная недостаточность	236	23 (9,7%)	185	23 (12,4%)
Функциональный класс по NYHA				
I	20	3 (15%)		3 (15%)
II		10 (50%)		10 (50%)
III		7 (35%)		7 (35%)
IV		0		0
Атеросклероз артерий нижних конечностей	236	19 (8,1%)	185	19 (10,3%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	240	17 (7,1%)	189	17 (9%)
ТИА		5 (29,4%)		5 (29,4%)
Инсульт		12 (70,6%)		12 (70,6%)

Примечание: ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; АКШ – аортокоронарное шунтирование; NYHA – New-York Heart Association (классификация сердечной недостаточности); ТИА – транзиторная ишемическая атака

Из таблицы 1 видно, что наиболее распространенным ССЗ была АГ (73,8% в общей выборке и 93,6% в группе пациентов с ССЗ), наименее распространенными (менее 10%) – ХСН, атеросклероз артерий нижних конечностей и НМК в анамнезе.

В таблице 2 представлены клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование.

Таблица 2 – Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование (n=240)

Показатель	N*	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Мужской пол, n (%)	240	136 (56,7%)	104 (55%)	32 (62,7%)	0,324
Возраст, годы [Me (25%; 75%)]	240	58 (50; 66)	61 (54; 69)	46 (39; 54)	<0,001

Продолжение таблицы 2

Показатель	N*	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Возрастная подгруппа, n (%):	240				
<39 лет		18 (7,5%)	5 (2,6%)	13 (25,5%)	<0,001
40–64 года		157 (65,4%)	119 (63%)	38 (74,5%)	0,124
≥65 лет		65 (27,1%)	65 (34,4%)	0	<0,001
Социально-трудовой статус, n (%):					
Работающий	189	128 (67,7%)	96 (62,3%)	32 (91,4%)	0,001
Неработающий	189	61 (32,3%)	58 (37,7%)	3 (8,6%)	0,001
Пенсионер	238	87 (36,6%)	85 (45,2%)	2 (4%)	<0,001
Статус курения, n (%):	212				0,894
Не курит		142 (67%)	108 (66,7%)	34 (68%)	
Курил, но бросил		54 (25,5%)	41 (25,3%)	13 (26%)	
Продолжает курить		16 (7,5%)	13 (8%)	3 (6%)	
Наследственная предрасположенность к ССЗ, n (%)	212	56 (26,4%)	42 (25,9%)	14 (28%)	0,771
Рост, м [Ме (25%; 75%)]	213	1,71 (1,64; 1,77)	1,70 (1,64; 1,76)	1,74 (1,68; 1,82)	0,007
Масса тела, кг [Ме (25%; 75%)]	213	87 (78; 97)	88 (77; 98)	86 (78; 93)	0,300
Индекс массы тела, кг/м ² [Ме (25%; 75%)]	213	29,4 (26,7; 33,6)	30,0 (27,2; 34,8)	28,3 (24,5; 30,2)	0,003
Масса тела, n (%):	213				
Нормальная		33 (15,5%)	20 (12,3%)	13 (26%)	0,019
Избыточная		84 (39,4%)	60 (36,8%)	24 (48%)	0,157
Ожирение		96 (45,1%)	83 (50,9%)	13 (26%)	0,002
Степени ожирения, n (%):	96				
I		54 (56,3%)	45 (54,2%)	9 (69,2%)	0,310
II		33 (34,4%)	30 (36,1%)	3 (23,1%)	0,532
III		9 (9,4%)	8 (9,6%)	1 (7,7%)	1,0
Окружность талии, см [Ме (25%; 75%)]	212	102 (95; 111)	104 (97; 112)	96 (88; 107)	<0,001
Окружность шеи, см [Ме (25%; 75%)]	212	41 (38; 43)	41 (38; 44)	39 (37; 42)	0,042
Абдоминальное ожирение, n (%)	212	175 (82,5%)	144 (88,9%)	31 (62%)	<0,001

Примечание: * Число пациентов с доступной информацией для анализа

Как следует из таблицы 2, две трети обследованных пациентов продолжали работать, треть – не работали. Каждый четвертый пациент имел наследственную предрасположенность к ССЗ, 8% – продолжали курить. Группы пациентов с и без ССЗ не различались по гендерной принадлежности, при этом пациенты с ССЗ были в среднем на 15 лет старше.

Медиана значений индекса массы тела (ИМТ) в обследованной выборке соответствовала избыточной массе тела, доля лиц с нормальным весом составила всего 16%. Пропорции больных с избыточной массой тела были примерно одинаковыми. Пациенты с ССЗ имели достоверно большие окружности талии и шеи, кроме того у них достоверно чаще отмечались ожирение и абдоминальное ожирение. Среди пациентов с ожирением значительно преобладали лица с первой степенью ожирения. Абдоминальное ожирение выявлено у подавляющего большинства (83%) участников исследования.

Пациенты получали терапию, рекомендованную на стационарном и амбулаторном этапах. На отдаленном этапе после COVID-19 постоянную лекарственную терапию сердечно-сосудистыми препаратами получали 117 (55,2%) из 212 пациентов, завершивших проспективное наблюдение. Характеристика лекарственной терапии в группе пациентов с ССЗ показана в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика лекарственной терапии у пациентов с ССЗ (n=189)

Препараты	Пациенты с ССЗ n (%)
Бета-блокаторы	78 (41,3%)
Статины	48 (25,4%)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	47 (24,9%)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	46 (24,3%)
Диуретики	39 (20,6%)
Ацетилсалициловая кислота	35 (18,5%)
Блокаторы кальциевых каналов	35 (18,5%)
Пероральные антикоагулянты прямого действия	19 (10,0%)
Другие антиагреганты (кроме ацетилсалициловой кислоты)	8 (4,2%)

Продолжение таблицы 3

Препараты	Пациенты с ССЗ n (%)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	6 (3,2%)
Варфарин	5 (2,6%)

Как видно из таблицы 3, наиболее часто принимаемыми препаратами были бета-блокаторы (41,3%), статины (25,4%), антагонисты рецепторов к ангиотензину II (24,9%) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (24,3%). Реже всего пациенты получали антагонисты минералокортикоидных рецепторов (3,2%), варфарин (2,6%) и другие (кроме ацетилсалициловой кислоты) антиагреганты (клопидогрел и тикагрелор) (4,2 %).

Пациенты без ССЗ принимали бета-блокаторы (10/19,6%), витамины С и Д (11/21,6%), препараты цинка (15 /29,4%), антиоксиданты (3/ 5,8%). Бета-блокаторы были рекомендованы в основном по причине жалоб на сердцебиение и перебои в работе сердца.

2.2. Методы исследования

«Обследование пациентов проводилось в рамках очного визита в ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России через 3-7 месяцев после выписки. Оно включало осмотр пациентов врачом с подробным расспросом и регистрацией клинических симптомов на момент визита; уточнение статуса курения; определение ИМТ, окружности шеи и талии; оценку выраженности одышки по шкале mMRC; измерение АД и ЧСС; инструментальное обследование, включая ЭКГ, ЭХО-КГ, спирометрию, ТШХ. КТ легких в отдаленном периоде наблюдения выполняли только тем пациентам, которые в период госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции имели тяжелое поражение легких с КТ 3-4. Этим пациентам проводилась сравнительная оценка частоты выявления изменений на КТ грудной клетки и степени поражения легких в острой фазе заболевания и на отдаленном этапе. В связи с тем, что ХМ ЭКГ и УЗДС вен нижних конечностей не

входили в стандарт оказания медицинской помощи госпитализированным пациентам с COVID-19, а их выполнение в условиях работы COVID-центра было затруднительным в организационном отношении, они проводились в период госпитализации только пациентам, имеющим показания к проведению данных исследований. Этим же пациентам выполнялись повторное ХМ ЭКГ и УЗДС вен нижних конечностей на отдаленном этапе.

Лабораторные методы включали общий анализ крови и биохимический анализ крови, в том числе определение уровней высокочувствительного тропонина I, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), Д-димера, N-концевого пептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP).

Проводилась оценка психологического статуса, когнитивных функций, качества сна и качества жизни» [31].

2.2.1. Оценка клинического состояния пациента

Статус курения оценивался у всех пациентов, включенных в программу (категории: курит, курил ранее, продолжает курить). Пациент, выкуривающий одну и более сигарет в день, считался курящим.

Измерение **роста и веса** проводили на медицинских электронных весах Sesa 763 с ростомером. Пациент находился в легкой одежде и без обуви, становился на середину площадки ростомера так, чтобы он касался вертикальной планки ростомера пятками, ягодицами, межлопаточной областью и затылком. После регистрации роста пациент становился на середину площадки весов, после чего фиксировался его вес.

ИМТ или индекс Кетле рассчитывали по формуле масса тела (кг) / рост² (м²). Оценку ИМТ проводили согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): <18,5 кг/м² – недостаточная масса тела, 18,5-24,9 кг/м² – нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м² – избыточная масса тела, 30,0-34,9 кг/м² – ожирение I степени, 35-39,9 кг/м² – ожирение II степени, 40 кг/м² и более – ожирение III степени [149].

При измерении **окружности шеи** сантиметровая лента с регулируемым натяжением располагалась горизонтально на уровне щитовидного хряща [150].

Окружность талии измерялась сантиметровой лентой на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и гребнем подвздошной кости по средней подмышечной линии в положении пациента стоя. Абдоминальное ожирение диагностировали при показателях окружности талии ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин.

АД измерялось по методу Н.С. Короткова в покое и удобном положении пациента сидя на стуле, рука находилась на столе. Манжета накладывалась на плечо, нижний край манжеты располагался на 2 см выше локтевого сгиба. Размер манжеты соответствовал размеру руки, резиновая раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80% окружности предплечья.

Измерение АД проводилось трехкратно на обеих руках с интервалом 1-2 минуты. Пациенты заблаговременно были предупреждены о необходимости отказа от употребления крепких напитков (кофе и чая), курения за 30 минут до исследования.

ЧСС определяли в состоянии покоя дважды на лучевой артерии по количеству ударов пульса за 1 минуту. Вычислялся средний результат из двух измерений.

«Сатурацию (насыщение артериальной крови кислородом (SpO_2)) определяли напальчным пульсоксиметром серии MD300C фирмы «Little Doctor».

Для оценки степени выраженности одышки использовалась шкала **mMRC (Modified Medical Research Council dyspnea scale)** (Приложение 2) [151], рекомендованная Минздравом России для оценки состояния пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции [152]. В шкале mMRC уровень одышки, соответствующий ощущениям пациента, оценивался от 0 до 4 баллов, где 0 – одышка не беспокоит, за исключением очень интенсивной нагрузки, а 4 – крайне тяжелая одышка, которая не позволяет выходить из дома или появляется при одевании и раздевании» [31].

Для оценки уровня физической работоспособности проводился ТШХ [153]. При проведении ТШХ ставилась задача пройти как можно большую дистанцию за 6 мин в приемлемом для пациента темпе (замедлять темп и/или останавливаться во время теста разрешалось, секундомер при этом не останавливали). По истечении 6 мин определяли количество пройденных метров. Перед началом и в конце теста проводили оценку одышки и усталости по шкале Борга. Кроме того до и после выполнения теста определяли ЧСС и сатурацию кислорода (SpO_2), аналогичный подход реализован и в других исследованиях по оценке кардиореспираторного статуса пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [154]. После завершения ТШХ фиксировали появление какой-либо симптоматики (Приложение 3). Известно, что дистанция, проходимая при ТШХ, варьирует в зависимости от пола, возраста, антропометрических показателей и ряда других факторов, но в среднем составляет у здоровых людей от 400 до 700 м. Для расчета должной дистанции ТШХ была использована формула Е.Р. Enright и D. Sherrill [155-156], согласно которой для мужчин должная дистанция ТШХ (м) = $(7,57 \times \text{рост в см}) - (5,02 \times \text{возраст}) - (1,76 \times \text{вес в кг}) - 309$ м; для женщин должная дистанция ТШХ (м) = $(2,11 \times \text{рост в см}) - (2,29 \times \text{вес в кг}) - (5,78 \times \text{возраст}) + 667$ м.

2.2.2. Лабораторные методы исследования

Забор крови из вены осуществлялся всем пациентам в рамках очного визита. Определялись показатели развернутого общего анализа крови, показатели биохимического анализа крови, включая концентрацию глюкозы, креатинина с определением скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов, высокочувствительного тропонина I, вч-СРБ, NT-proBNP и Д-димера.

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам выполнялась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях со скоростью движения бумаги 25 мм/сек на устройстве CARDIOVIT AT-2 PLUS, SCHILLER (Швейцария). Запись исследования (не менее 4 сердечных циклов) проводилась в положении лежа на спине, как при спокойном дыхании, так и при задержке дыхания на вдохе. По данным ЭКГ оценивались следующие параметры: ритм, положение электрической оси сердца, ЧСС, вычисление интервалов QT и QT скорректированного по формуле Bazett ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$) в зависимости от ЧСС. Удлинением интервала PQ считали увеличение его длительности >200 мс; удлинением интервала QT – увеличение его длительности >450 мс у мужчин и >470 мс у женщин. При анализе ЭКГ в 12 отведениях в покое смещение (подъем или снижение) сегмента ST определяли по точке j (точка перехода зубца S в сегмент ST). Подъемом сегмента ST считали подъем сегмента $\geq 2,5$ мм в отведениях V2-V3 и ≥ 1 мм в других отведениях у мужчин младше 40 лет; ≥ 2 мм в отведениях V2-V3 и ≥ 1 мм в других отведениях у мужчин старше 40 лет; $\geq 1,5$ мм в отведениях V2-V3 и ≥ 1 мм в других отведениях у женщин. За снижение сегмента ST принимали снижение сегмента $\geq 0,5$ мм в отведениях V2-V3 и ≥ 1 мм в других отведениях.

Трансторакальная ЭХО-КГ проводилась всем пациентам на ультразвуковой аппарате экспертного класса Philips IE33 с одновременной ЭКГ синхронизацией. Исследование проводилось в горизонтальном положении из стандартных позиций с оценкой структурно-функциональных параметров сердца. Определение систолической функции ЛЖ проводилась по показателю ФВ ЛЖ, которая оценивалась из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер по методу Simpson's Biplane. Также проводилась оценка регионарной и глобальной сократимости миокарда ЛЖ, наличие регургитаций и стенозов клапанного аппарата сердца.

Для оценки СДЛА также проводилось измерение максимального систолического градиента на трикуспидальном клапане (мГДсТК) и расчетного давления в правом предсердии (РПП). Давление в правом предсердии определялось

по диаметру нижней полой вены и ее коллабированию на вдохе. Таким образом, СДЛА определяли по следующей формуле: $СДЛА = мГДсТК + РПП$.

Всем пациентам проводилась **спирометрия** (оценка ФВД). Оценивались форсированная жизненная емкость легких, жизненная емкость легких и объем форсированного выдоха за первую секунду. Исследование ФВД проводили на стационарном спирографе «MasterScreen Diffusion» (Jaeger / CareFusion, США).

ХМ ЭКГ выполнялось тем пациентам, которым исследование проводили в остром периоде COVID-19.

ХМ ЭКГ исследования проводили с использованием системы Astrocord (регистраторы ЭКГ 12-ти канальный HE12N и телеметрические LTE регистраторы HE12US). Оценивался характер нарушений ритма и проводимости сердца, вариабельность ритма сердца. Во время мониторингирования ЭКГ пациенты вели дневник, в котором регистрировались возникающие жалобы и виды физической нагрузки. Анализировались следующие параметры: минимальная, средняя, максимальная, ЧСС / частота сокращения желудочков; количество и морфология желудочковой и наджелудочковой эктопической активности; паузы $RR > 2000$ мс; Уровень сегмента ST определяли на расстоянии 80 мс от точки j. Депрессию и элевацию сегмента ST считали значимыми при его снижении более -1,0 мм и подъеме более 1,0 мм.

УЗДС вен нижних конечностей выполнялось пациентам, которым исследование проводили в остром периоде COVID-19 на аппаратах Philips iU22 линейным датчиком 9-12МГц для уточнения состояния вен в динамике. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – состояние, характеризующееся образованием тромба в глубоких венах. Посттромбофлебитический синдром (ПТФС) – состояние, развивающееся после перенесенного тромбоза в глубоких венах. Данный синдром проявляется отеком, болью, гиперпигментацией кожи и трофической язвой.

КТ органов грудной клетки в постковидном периоде проводили пациентам, у которых тяжесть поражения легких в остром периоде инфекции соответствовала тяжелой степени (по общепринятой шкале тяжести поражения легких [157] от 51 до 75% (КТ3)) и критической (в случае, когда изменения

наблюдались в более чем 75% легочной паренхимы (КТ-4)) [155]. КТ органов грудной клетки выполнялась на томографе Toshiba Aquilion One в нативную фазу. Толщина среза 0,5 мм, напряжение тока на трубке 120 кВ, сила тока 150 мА. Лучевая нагрузка на каждого пациента составила в среднем по 1,5-1,6 мЗв на одно исследование. Изображения оценивались на специализированной рабочей станции Vitrea. Характеристика по степени тяжести поражения легких, выявленных в остром периоде COVID-19 по данным КТ, представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Степень поражения легких по данным КТ в остром периоде COVID-19

Степень тяжести КТ	n (%)
0	9 (3,8)
1	38 (17,9)
2	65 (30,7)
3	78 (36,8)
4	23 (10,8)

Данные опубликованы в статье «Погосова Н.В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования / Н.В. Погосова, Д.Т. Кучиев, А.Б. Попова, и др. // Кардиологический вестник. – 2023. – Т. 18. – №4. – С. 56–66».

Проведен анализ и сравнение серий КТ органов грудной клетки в динамике. Для формализованной оценки КТ изменений легких использовался Индекс тяжести (ИТ) состояния легких, разработанный сотрудниками Отдела томографии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России (Приложение 4). Индекс рассчитывался на основании балльной оценки типичных паттернов, характерных для вирусной COVID-19 пневмонии. Учитывались также линейные уплотнения и участки фиброза. ИТ рассчитывался для каждого пациента в острый и отсроченный периоды наблюдения.

Изображения оценивались на предмет выявления следующих признаков: инфильтративных изменений по типу «матового стекла», наличия консолидации легочной паренхимы, ретикулярных изменений, линейных и узелковых

уплотнений, фиброза, скопления жидкости в плевральных полостях [31]. Все изменения проанализированы в каждой доле обоих легких и суммированы (Приложение 4).

Для оценки приверженности пациентов к лечению использовалась **4-вопросная Шкала приверженности Мориски-Грина** – 4-item Morisky Medical Adherence Scale (MMAS-4) (Приложение 5) [159]. Пациенту предлагалось выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет), при этом отрицательный ответ оценивался в 1 балл, положительный – 0 баллов. Приверженность пациентов к лечению расценивалась как хорошая (полная) при количестве набранных баллов 4, частичная (неполная) – при сумме 3 баллов, и низкая – при сумме в 2 и менее баллов. Оценивалась приверженность к любой терапии, рекомендованной пациентам при выписке и на амбулаторном уровне.

2.2.4. Оценка психологического статуса, когнитивных функций, качества сна и качества жизни

Психологический статус пациентов исследовали на основании выявления и оценки выраженности тревожной и депрессивной симптоматики и уровня стресса.

Для выявления признаков тревоги и депрессии применяли **Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)), верифицированную в России** (Приложение 7) [161]. Опросник пациенты заполняли самостоятельно. Он состоит из 2 подшкал: тревоги HADS-A и депрессии HADS-D, для каждой из которых предусмотрено по 7 вопросов и 4 варианта ответов, отражающих степень выраженности: 0 – соответствует отсутствию данного фактора, 3 – наибольшей выраженности. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с оригинальной версией HADS: за норму принимался суммарный показатель по каждой из подшкал 0-7, суммарный показатель по каждой из подшкал в пределах 8-10 баллов указывал на субклиническую тревожную/депрессивную симптоматику, 11 и более – клинически выраженную тревожную/депрессивную симптоматику.

Для оценки уровня стресса пациентов использовалась **визуальная аналоговая шкала (ВАШ)** с диапазоном значений от 0 до 10 баллов (Приложение 8). По методу ВАШ пациенту предлагали точкой отметить интенсивность стресса на отрезке прямой длиной 10 см, где начало линии «0» соответствовало отсутствию стресса, конец отрезка «10» – максимальному уровню стресса. Полученные результаты интерпретировали следующим образом: 5 баллов и более – повышенный уровень стресса, 7 баллов и более – высокий уровень стресса.

Для выявления когнитивных нарушений использовали Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (Приложение 6) [161]. Сумма баллов 26 и более (максимальное количество баллов – 30) свидетельствовала о том, что когнитивные функции не нарушены, а сумма баллов менее 26 свидетельствовала о наличии нарушений когнитивных функций.

Для субъективной оценки качества сна применялся **Питтсбургский опросник – Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)** (Приложение 10) [162], позволяющий оценить продолжительность сна, его качество, дневные дисфункции, влияние лекарственных препаратов. Опросник включает в себя 19 категорий, касающихся нарушения сна в течение последнего месяца. Опросник обладает высокой чувствительностью и специфичностью для выявления плохого качества сна. Минимальное значение (0 баллов) характеризует оптимальный ночной сон, максимальный балл (21) – выраженные нарушения сна. При интерпретации результатов сумма баллов меньше 5 свидетельствует об отсутствии проблем со сном (определяет хорошее качество сна), сумма 5 и более баллов – указывает на наличие нарушений сна.

Для оценки качества жизни применялся **Европейский опросник оценки качества жизни (European Quality of Life Questionnaire – EQ-5D)** (Приложение 9). Он состоит из двух частей: в первой части проводится оценка состояния здоровья исследуемого по пяти направлениям: возможность перемещения в пространстве; уход за собой; привычная повседневная деятельность (работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг); боль или дискомфорт; тревога и депрессия. При этом используется 2-балльная система оценки, где 0 баллов –

отсутствие проблемы, 2 баллов – крайняя степень выраженности. Вторая часть анкеты представляет собой визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) в виде 20 сантиметровой вертикальной градуированной линейки, в которой «0» обозначает максимально плохое, а «100» – максимально хорошее состояние здоровья.

2.3. Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка данных выполнена при помощи статистической программы SPSS 23.0 (SPSS Inc., США). Анализ соответствия вида распределения количественных и качественных порядковых переменных нормальному распределению не проводили, в связи с чем использовали непараметрические методы статистики. Пропущенные значения не восполняли. Количественные и качественные порядковые переменные представлены как Me (25%; 75%), где Me – медиана, 25% – 25-й процентиль; 75% – 75-й процентиль. В ряде случаев для наглядности (при одинаковых значениях медианы) результаты представлены одновременно в виде Me (25%; 75%) и $M \pm SD$, где M – среднее значение; SD – стандартное отклонение. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна-Уитни, χ^2 Пирсона и двусторонний точный тест Фишера (в случае, если ожидаемое значение в какой-либо из ячеек менее 5). Динамику количественных и качественных порядковых переменных внутри групп оценивали при помощи критерия Вилкоксона. Динамику количественных и качественных порядковых переменных также оценивали по показателю дельта-%, который вычисляли по формуле: $\Delta\% = [(N_1 - N_0)/N_0] \times 100\%$; где N_0 – значение показателя исходно, N_1 – значение показателя в динамике. Взаимосвязи между переменными анализировали при помощи бинарной логистической регрессии с вычислением отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Многофакторный регрессионный анализ выполняли с поправкой на возраст и пол; возраст рассматривали как протяженную переменную; использовали метод прямого пошагового отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при $p=0,05$; удаление из модели при $p=0,1$); пропущенные значения построчно удаляли. Статистически значимыми считали различия при двустороннем уровне $p<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Клиническое состояние пациентов на отдаленном этапе после COVID-19

Из 240 пациентов, включенных в исследование, проспективное наблюдение завершили 212 человек, 27 – умерли, 1 – отказался от участия в исследовании.

Клиническое состояние на отдаленном этапе после COVID-19 оценили у 212 пациентов, завершивших проспективное наблюдение.

Клинические симптомы различного характера имелись у 114 (53,8%) человек. Частота и структура симптомов продемонстрированы в таблице 5.

Таблица 5 – Частота и структура клинических симптомов у пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Одышка, n (%)	70 (33%)	60 (37%)	10 (20%)	0,025
Слабость/утомляемость, n (%)	58 (27,4%)	47 (29%)	11 (22%)	0,331
Боль/сдавленность в грудной клетке, n (%)	24 (11,3%)	19 (11,7%)	5 (10%)	0,736
Перебои в работе сердца, n (%)	18 (8,5%)	14 (8,6%)	4 (8%)	1,0
Выпадение волос, n (%)	13 (6,1%)	8 (4,9%)	5 (10%)	0,192
Кашель, n (%)	8 (3,8%)	6 (3,7%)	2 (4%)	1,0
Снижение памяти, n (%)	6 (2,8%)	4 (2,5%)	2 (4%)	0,628
Отеки нижних конечностей, n (%)	5 (2,4%)	5 (3,1%)	0	0,594
Снижение слуха, n (%)	4 (1,9%)	3 (1,9%)	1 (2%)	1,0
Снижение остроты зрения, n (%)	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
Снижение концентрации внимания, n (%)	2 (0,9%)	2 (1,2%)	0	1,0
Аносмия, n (%)	2 (0,9%)	1 (0,6%)	1 (2%)	0,417
Отсутствие вкуса, n (%)	0	0	0	–

В число четырех наиболее частых клинических симптомов на отдаленном этапе после новой коронавирусной инфекции COVID-19 вошли одышка (у каждого третьего (33%) пациента), слабость/утомляемость (27,4%), боль/сдавленность в грудной клетке (11,3%) и перебои в работе сердца (8,5%). Далее в порядке убывания

следовали выпадение волос (6,1%), кашель (3,8%), снижение памяти (2,8%), отеки нижних конечностей (2,4%), снижение слуха (1,9%), снижение остроты зрения (1,4%), снижение концентрации внимания (0,6%) и anosmia (0,6%),

Ожидаемо, что пациенты с ССЗ значительно (в 1,9 раза) чаще жаловались на одышку ($p < 0,025$), чем лица без ССЗ. Однако по остальным клиническим симптомам достоверных различий между пациентами двух групп выявлено не было, и это несколько неожиданный результат, поскольку пациенты первой группы имели кардиологические заболевания (93,6% – АГ, 21,7% – ИБС, 13,3% – перенесенный ИМ, 20,2% – ФП, 12,4% – ХСН) и были достоверно старше (среди пациентов без ССЗ не было людей в возрасте ≥ 65 лет, а каждый четвертый (25,5%) пациент был моложе 39 лет) (таблицы 1 и 2). Таким образом, следует констатировать, что значительная часть пациентов с ССЗ и без ССЗ через 3-7 месяцев после COVID-19 продолжает предъявлять большое число клинических жалоб, в частности, на слабость/утомляемость (29% пациентов с ССЗ и 22% без ССЗ), боли/сдавленность в грудной клетке (11,7% и 10%), перебои в работе сердца (8,6% и 8%). При этом пациенты с ССЗ в ходе клинического осмотра связывали свои симптомы как с основным заболеванием, так и с COVID-19, тогда как пациенты достаточно молодого возраста без ССЗ свои симптомы, многие из которых носили псевдокардиальный характер, связывали в основном с перенесенной новой коронавирусной инфекцией.

Обращает на себя внимание тот факт, что спустя 3-7 месяцев после COVID-19 кашель отмечали менее 4% пациентов, кроме того редко (не более чем в 2% случаев) встречались anosmia, снижение остроты зрения и слуха. Никто из обследованных не жаловался на отсутствие вкуса.

В таблице 6 показаны выборочные клинические данные пациентов на отдаленном этапе после COVID-19.

Таблица 6 – Выборочные клинические данные пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
SpO ₂ , % [Me (25%; 75%)]	98 (97; 99)	98 (97; 99)	98 (97; 99)	0,110
Систолическое АД, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	130 (120; 135)	130 (120; 140)	123 (120; 130)	0,005
Диастолическое АД, мм рт. ст. [Me (25%; 75%)]	80 (75; 80)	80 (75; 80)	80 (77; 80)	0,434
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]	70 (66; 74)	70 (66; 74)	70 (66; 75)	0,635

Из таблицы 6 ясно, что медианы показателей сатурации кислорода и ЧСС находились в целом в пределах нормативных показателей, то же можно сказать и в отношении АД (пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию), тем не менее у пациентов с ССЗ были значимо выше значения систолического АД. Различий по величине SpO₂, диастолического АД и ЧСС между пациентами с наличием и отсутствием ССЗ не было.

С целью объективизации жалоб на одышку использовали международный опросник mMRC, который применили на отдаленном этапе после COVID-19 у 212 пациентов. Результаты оценки показаны в таблице 7.

Таблица 7 – Наличие и степень выраженности одышки при оценке по опроснику mMRC на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Нет одышки, n (%)	87 (41%)	60 (37%)	27 (54%)	0,033
Легкая одышка, n (%)	100 (47,2%)	79 (48,8%)	21 (42%)	0,402
Средней тяжести одышка, n (%)	17 (8%)	16 (9,9%)	1 (2%)	0,081
Тяжелая одышка, n (%)	6 (2,8%)	5 (3,1%)	1 (2%)	1,0
Очень тяжелая одышка, n (%)	2 (0,9%)	2 (1,2%)	0	1,0

Как отмечалось выше, пациенты с ССЗ значительно чаще жаловались на одышку, что, как видно из таблицы 7, подтверждалось по данным опросника mMRC: частота выявления одышки 63% против 46% (p=0,033). При этом

достоверных различий по степени выраженности одышки между пациентами с ССЗ и без таковых не было, однако у больных с ССЗ можно отметить тенденцию к более высокой частоте одышки средней тяжести. Пациенты обеих групп на отдаленном этапе после COVID-19 в основном отмечали одышку легкой степени тяжести (48,8% и 42%, соответственно).

ТШХ был проведен у 212 пациентов. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Результаты ТШХ на отдаленном этапе после COVID-19 у всех пациентов (n=212)

Показатель	Значение		Р _{до–после} ТШХ
	До ТШХ	После ТШХ	
Пройденная дистанция, м [Ме (25%; 75%)]	-	480 (420; 500)	-
SpO ₂ , % [Ме (25%; 75%)]	98 (97; 98)	98 (97; 99)	0,182
ЧСС, уд/мин [Ме (25%; 75%)]	70 (65; 80)	88 (80; 100)	<0,001
Выраженность одышки, баллы [Ме (25%; 75%)]	0 (0; 0)	1 (0; 2)	<0,001
Выраженность усталости, баллы Ме (25%; 75%) М ± SD	0 (0; 0,5) 0,59 ± 1,22	0 (0; 2) 1,10 ± 1,67	<0,001
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	-	18 (8,5%)	-
Вид симптома, n (%):	-		-
Одышка		7 (2,9%)	
Боль в нижних конечностях		8 (3,3%)	
Головокружение		3 (1,3%)	

Из таблицы 8 следует, что у всех пациентов при проведении ТШХ было отмечено значимое увеличение ЧСС, усиление выраженности одышки и усталости, тогда как величина SpO₂ практически не изменилась.

Результаты ТШХ у пациентов с ССЗ отражены в таблице 9.

Таблица 9 – Результаты ТШХ на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ (n=162)

Показатель	Значение		Р _{до–после} ТШХ
	До ТШХ	После ТШХ	
Пройденная дистанция, м [Ме (25%; 75%)]	-	460 (410; 490)	-

Продолжение таблицы 9

Показатель	Значение		Р _{до–после} ТШХ
	До ТШХ	После ТШХ	
SpO ₂ , % [Ме (25%; 75%)]	98 (97; 98)	98 (97; 99)	0,446
ЧСС, уд/мин [Ме (25%; 75%)]	70 (65; 79)	88 (79; 99)	<0,001
Выраженность одышки, баллы [Ме (25%; 75%)]	0 (0; 0)	1 (0; 2)	<0,001
Выраженность усталости, баллы Ме (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0,5) 0,53 ± 1,07	0 (0; 2) 1,14 ± 1,65	<0,001
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	-	16 (9,9%)	-
Вид симптома, n (%):	-		-
Одышка		6 (37,5%)	
Боль в нижних конечностях		7 (43,8%)	
Головокружение		3 (18,8%)	

Как видно из таблицы 9, у пациентов с ССЗ при проведении ТШХ также было отмечено значимое увеличение ЧСС, усиление выраженности одышки и усталости, в то время как величина SpO₂ практически не изменилась.

Результаты ТШХ у пациентов без ССЗ отражены в таблице 10.

Таблица 10 – Результаты ТШХ на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов без ССЗ (n=50)

Показатель	Значение		Р _{до–после} ТШХ
	До ТШХ	После ТШХ	
Пройденная дистанция, м [Ме (25%; 75%)]	-	500 (480; 540)	-
SpO ₂ , % [Ме (25%; 75%)]	98 (98; 99)	99 (98; 99)	0,080
ЧСС, уд/мин [Ме (25%; 75%)]	70 (65; 81)	91 (82; 102)	<0,001
Выраженность одышки, баллы Ме (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,27 ± 0,72	0 (0; 1) 0,78 ± 1,09	<0,001
Выраженность усталости, баллы Ме (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0,6) 0,77 ± 1,59	0 (0; 2) 0,95 ± 1,74	0,041
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	-	2 (4%)	-
Вид симптома, n (%):	-		-
Одышка		1 (50%)	
Боль в нижних конечностях		1 (50%)	
Головокружение		0	

Из таблицы 10 ясно, что у пациентов без ССЗ, как и у больных с ССЗ, при проведении ТШХ было отмечено значимое увеличение ЧСС, усиление выраженности одышки и усталости, однако, в отличие от пациентов с ССЗ, выявлена тенденция к увеличению SpO₂.

Таблица 11 демонстрирует результаты сравнения групп с наличием и отсутствием ССЗ по показателям ТШХ.

Таблица 11 – Сравнение результатов ТШХ на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ (n=212)

Показатель	N	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Пройденная дистанция, м [Me (25%; 75%)]	212	460 (410; 490)	500 (480; 540)	<0,001
SpO ₂ , %:	212			
До ТШХ				
Me (25%; 75%)		98 (97; 98)	98 (98; 99)	0,002
M ± SD		97,7 ± 1,0	98,1 ± 0,9	
После ТШХ [Me (25%; 75%)]		98 (97; 99)	99 (98; 99)	0,001
Дельта-% [Me (25%; 75%)]		0 (-1; 1)	0 (0; 1)	0,581
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]:	212			
До ТШХ		70 (65; 79)	70 (65; 81)	0,788
После ТШХ		88 (79; 99)	91 (82; 102)	0,206
Дельта-%		24 (20; 33)	29 (20; 37)	0,036
Выраженность одышки, баллы [Me (25%; 75%)]:	212			
До ТШХ		0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,263
После ТШХ		1 (0; 2)	0 (0; 1)	0,014
Выраженность усталости, баллы (M ± SD)*:	212			
До ТШХ		0,53 ± 1,07	0,77 ± 1,59	0,817
После ТШХ		1,14 ± 1,65	0,95 ± 1,74	0,108
Наличие симптомов после ТШХ, n (%)	212	16 (9,9%)	2 (4%)	0,254
Вид симптома, n (%):	18			0,794
Одышка		6 (37,5%)	1 (50%)	
Боль в нижних конечностях		7 (43,8%)	1 (50%)	
Головокружение		3 (18,8%)	0	

Примечание: * для наглядности представлены средние значения, т. к. в обеих группах медианы значений показателя до и после ТШХ равны 0 (см. табл. 9 и 10)

Как следует из таблицы 11, у пациентов с ССЗ результаты ТШХ оказались хуже по ряду параметров, чем у лиц без ССЗ. Так, у них была меньше пройденная дистанция, ниже величина SpO_2 до и после ТШХ, больше выраженность одышки после ТШХ и меньше прирост значений ЧСС (что, скорее всего, связано с терапией бета-блокаторами у части пациентов). Между пациентами с наличием и отсутствием ССЗ не было различий по величине прироста SpO_2 , однако отрицательное значение 25-го перцентиля этого показателя у пациентов с ССЗ указывает на то, что при проведении ТШХ как минимум у четверти из них сатурация снизилась.

Таким образом, на отдаленном этапе после COVID-19 пациенты с ССЗ чаще, чем лица без ССЗ, предъявляли жалобы на одышку, что подтверждается при оценке по опроснику mMRC, имели более высокие цифры систолического АД и демонстрировали менее благоприятные показатели при выполнении теста ТШХ (меньше пройденная дистанция, ниже величина SpO_2 до и после ТШХ, больше выраженность одышки после ТШХ и меньше прирост значений ЧСС).

3.2. Лабораторно-инструментальные показатели у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19

Общий анализ крови на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили у 212 пациентов; результаты показаны в таблице 12.

Таблица 12 – Показатели общего анализа крови на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Референсные значения	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Эритроциты, $10^{12}/л^*$	4,7-6,1 у мужчин, 4,2-5,4 у женщин	4,95 (4,58; 5,25)	4,93 (4,53; 5,27)	4,97 (4,82; 5,20)	0,146
Гемоглобин, г/дл*	13,0-18,0 у мужчин, 12,0-16,0 у женщин	14,59 (13,64; 15,63)	14,58 (13,59; 15,63)	14,59 (14,00; 15,73)	0,442

Продолжение таблицы 12

Показатель	Референсные значения	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Анемия, n (%)	Гемоглобин <13,0 у мужчин, <12,0 у женщин	17 (8%)	15 (9,2%)	2 (4%)	0,371
Лейкоциты, 10 ⁹ /л*	4,8-10,8	6,4 (5,5; 7,6)	6,5 (5,7; 7,7)	6,0 (5,3; 7,3)	0,049
Лимфоциты, абс. число (тыс/мкл)*	0,9-5,2	2,1 (1,8; 2,5)	2,1 (1,8; 2,5)	2,1 (1,8; 2,5)	0,603
Лимфопения, n (%)	<0,9	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
Нейтрофилы, абс. число (тыс/мкл)*	1,9-8,0	3,6 (2,9; 4,5)	3,8 (3,0; 4,6)	3,3 (2,8; 4,0)	0,024
Нейтропения, n (%)	<1,9	5 (2,3%)	4 (2,5%)	1 (2%)	1,0
Тромбоциты, 10 ⁹ /л*	130-400	229 (201; 258)	228 (200; 253)	232 (202; 269)	0,331

Примечание: * результаты представлены как Me (25%; 75%)

Из таблицы 12 следует, что на отдаленном этапе после COVID-19 все показатели общего анализа крови у пациентов обеих групп находились в пределах нормативных показателей, при этом в группе пациентов с ССЗ были относительно выше показатели лейкоцитов и нейтрофилов. По остальным показателям различий между пациентами с наличием и отсутствием ССЗ выявлено не было.

Биохимический анализ крови на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили у 212 пациентов, результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели биохимического анализа крови на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Нормы	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
NT-proBNP, пг/мл	<125,0	70,5 (34,8; 175,3)	102,3 (39,7; 224,0)	41,4 (20,2; 71,7)	<0,001
Повышенный уровень NT-proBNP, n (%)	>125,0	70 (32,9%)	65 (39,9%)	5 (10%)	<0,001
Вч-СРБ, мг/л	0,0-5,0	2,0 (1,0; 3,9)	2,2 (1,2; 3,9)	1,8 (0,8; 3,9)	0,068
Повышенный уровень вч-СРБ, n (%)	>5,0	35 (16,4%)	26 (16%)	9 (18%)	0,732
Глюкоза, ммоль/л	3,5-5,8	5,46 (5,01; 6,17)	5,59 (5,05; 6,36)	5,25 (4,78; 5,50)	0,002
Креатинин, мкмоль/л	63,0-111,0	78 (68; 87)	79 (69; 87)	74 (66; 86)	0,111
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м ²	-	87 (77; 97)	84 (71; 94)	96 (87; 105)	<0,001
Снижение СКФ мл/мин/1,73м ² , n (%)	<60	16 (7,5%)	15 (9,2%)	1 (2%)	0,126
АСТ, ЕД/л	3,0-55,0	22 (18; 27)	22 (18; 27)	21 (17; 25)	0,468
АЛТ, ЕД/л	3,0-55,0	22 (17; 33)	23 (17; 33)	22 (16; 33)	0,528
ЛДГ, ЕД/л	125,0-220,0	193 (171; 218)	195 (174; 221)	184 (162; 207)	0,021
Общий холестерин, ммоль/л	3,5-5,2 ¹	5,65 (4,62; 6,46)	5,64 (4,53; 6,34)	5,80 (5,19; 6,72)	0,129
Триглицериды, ммоль/л	0,50-1,75	1,46 (0,98; 2,01)	1,47 (1,03; 2,07)	1,36 (0,89; 1,88)	0,188
ХС ЛНП, ммоль/л	0,08-3,0 ¹	3,59 (2,61; 4,11)	3,40 (2,53; 4,01)	3,78 (3,15; 4,45)	0,027
ХС ЛВП, ммоль/л	0,90-1,89	1,34 (1,17; 1,59)	1,33 (1,12; 1,58)	1,35 (1,24; 1,62)	0,228
Целевые значения ХС ЛНП, n (%) ²	-	14 (6,6%)	11 (6,7%)	3 (6%)	1,0
Повышенный уровень Д-димера, n (%) ³ (>243 нг/мл либо >0,50 мкг/мл)	0,0- 43,0	32 (15,1%)	29 (17,8%)	3 (6,1%)	0,045

Продолжение таблицы 13

Показатель	Нормы	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Повышенный уровень тропонина I, n (%)* (>34,2 пг/мл у мужчин; >15,6 пг/мл у женщин)	0,0-34,2 у мужчин, 0,0-15,6 у женщин	14 (6,6%)	14 (8,6%)	0	0,044

Примечания: количественные результаты представлены как Ме (25%; 75%)

¹ Показатели оценивались в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска

² Целевыми значениями ХС ЛНП считали: у пациентов очень высокого риска – достижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л, высокого риска – <1,8 ммоль/л, умеренного риска – <2,6 ммоль/л, низкого риска – <3,0 ммоль/л [163]

³ В связи с тем, что содержание в крови Д-димера и тропонина определяли разными методами с различными единицами измерения и референсными значениями, представлены только частоты выявления их повышенного уровня без абсолютных значений

Как видно из таблицы 13, на отдаленном этапе после COVID-19 выявлены повышенные уровни NT-proBNP у 32,9% пациентов обследованной выборки, вч-СРБ у 16,4%, Д-димера у 15,1% и тропонина I у 6,6%.

Особо следует выделить показатели NT-proBNP. Они были закономерно выше в группе пациентов с ССЗ. При этом стоит отметить, что, хотя доля пациентов с ХСН в первой группе составляла 12,4% (таблица 1), повышенные уровни NT-proBNP отмечались у 39,9% пациентов с ССЗ. Кроме того, повышенные уровни NT-proBNP выявлены у 10% пациентов в группе без ССЗ.

У пациентов с ССЗ оказались выше уровни глюкозы, ЛДГ и ниже – показатели ХС ЛНП (за счет приема гиполипидемической терапии) и СКФ, а также имела тенденция к более высокому усредненному уровню вч-СРБ (при этом доля лиц с повышенным уровнем вч-СРБ была практически одинаковой в обеих группах). Обращают на себя внимание крайне низкие показатели достижения целевых уровней ХС ЛНП, как у пациентов с ССЗ (6,7%), так и без ССЗ (6%).

Среди пациентов с ССЗ частота выявления повышенного уровня Д-димера была выше в 2,9 раза. В группе без ССЗ ни у кого из обследуемых не выявлено повышения уровня сердечных тропонинов.

Регистрация ЭКГ на отдаленном этапе после COVID-19 выполнена у 212 пациентов; результаты отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Показатели ЭКГ на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	N	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
ЧСС, уд/мин [Me (25%; 75%)]	212	68 (61; 75)	69 (61; 75)	66 (59; 75)	0,237
Нарушения ритма сердца, n (%)	212	25 (11,8%)	22 (13,6%)	3 (6%)	0,146
Экстрасистолия, n (%):	212				0,884
Нет		196 (92,5%)	149 (92%)	47 (94%)	
Наджелудочковая		10 (4,7%)	8 (4,9%)	2 (4%)	
Желудочковая		6 (2,8%)	5 (3,1%)	1 (2%)	
Фибрилляция предсердий, n (%)	212	8 (3,8%)	8 (4,9%)	0	0,203
Удлинение интервала PQ, n (%)	204	11 (5,4%)	11 (7,1%)	0	0,069
Удлинение интервала QT, n (%)	211	6 (2,8%)	6 (3,7%)	0	0,339
Блокады ножек пучка Гиса, n (%)	212	101 (47,6%)	78 (48,1%)	23 (46%)	0,790
Признаки гипертрофии ЛЖ, n (%)	212	29 (13,7%)	22 (13,6%)	7 (14%)	0,940
Изменения сегмента ST, n (%)	212	33 (15,6%)	30 (18,5%)	3 (6%)	0,033

Как видно из таблицы 14, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ значимо чаще выявляли ЭКГ-признаки смещения сегмента ST, а также имела тенденция к более высокой частоте выявления удлинения интервала PQ. В группе без ССЗ ни у кого из обследуемых не было отмечено удлинения интервалов PQ и QT.

ЭХО-КГ на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили у 211 пациентов; результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Показатели ЭХО-КГ на отдаленном этапе после COVID-19 (n=211)

Показатель	N	Все пациенты (n=211)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=49)	P
ФВ ЛЖ, % Ме (25%; 75%) M ± SD	211	60 (60; 60) 58,7 ± 5,1	60 (60; 60) 58,3 ± 5,7	60 (60; 60) 59,8 ± 1,5	0,124
Нарушение локальной сократимости, n (%)	211	12 (5,7%)	12 (7,4%)	0	0,073
СДЛА, мм рт. ст. [Ме (25%; 75%)]	211	26 (20; 30)	27 (22; 30)	25 (10; 28)	0,005
Гемодинамически значимый митральный стеноз, n (%)	211	0	0	0	-
Гемодинамически значимый аортальный стеноз, n (%)	211	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
Гемодинамически значимая митральная регургитация, n (%)	211	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
Гемодинамически значимая аортальная регургитация, n (%)	211	2 (0,9%)	2 (1,2%)	0	1,0
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	202	147 (72,8%)	127 (83%)	20 (40,8%)	<0,001
Тип диастолической дисфункции ЛЖ, n (%):	147				
Тип 1		107 (72,8%)	94 (74%)	13 (65%)	0,400
Тип 2		4 (2,7%)	3 (2,4%)	1 (5%)	0,447
Тип 3		1 (0,7%)	1 (0,8%)	0	1,0
По данным ТМД		35 (23,8%)	29 (22,8%)	6 (30%)	0,572

Из таблицы 15 ясно, что на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ отмечаются достоверно более высокие значения СДЛА и в 2 раза чаще выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ. При этом важно отметить, что если в первой группе диастолическая дисфункция ЛЖ может рассматриваться как следствие имеющихся у пациентов ССЗ, то у пациентов без ССЗ диастолическая дисфункция ЛЖ, выявленная в 40,8% случаев, возможно, является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

По данным ЭХО-КГ не было выявлено ни одного случая миокардита или кардиомиопатии Такоцубо, описанной у пациентов с перенесенным COVID-19 [80].

ХМ ЭКГ на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили у 23 пациентов, которым в остром периоде COVID-19 было проведено это исследование.

По данным ХМ ЭКГ (n=23) у пациентов с ССЗ в остром периоде COVID-19 средняя ЧСС составила 69 (60; 82) уд/мин, в отдаленном периоде – 67 (62; 75) уд/мин. В остром периоде инфекции у 6 (31,6%) пациентов с ССЗ регистрировалась желудочковая экстрасистолия (>10 экстрасистол в час), у 11 (57,9%) – политопные желудочковые экстрасистолы, у 3 (15,8%) – пробежки желудочковой тахикардии (≥ 3 экстрасистол), у 5 (26,3%) – пробежки наджелудочковой тахикардии (≥ 3 экстрасистол). Наиболее частыми нарушениями ритма на отдаленном этапе наблюдения были пробежки наджелудочковой тахикардии (13/68,4%) и политопные желудочковые экстрасистолы (у 9/47,4%). Отмечались также частая (>10 в час) желудочковая экстрасистолия (у 4/21,1%) и пробежки желудочковой тахикардии (у 4/21,1%). Однако необходимо отметить небольшое количество обследуемых, которым выполнено данное исследование.

На отдаленном этапе после COVID-19 УЗДС вен нижних конечностей выполнено у 24 из 212 пациентов которым в остром периоде COVID-19 было проведено это исследование. Среди пациентов с ССЗ в остром периоде заболевания изменения вен нижних конечностей были выявлены у 7 человек (у 3 (12,5%) – флебит, у 1 (4,2%) – ПТФС, у 2 (8,3%) – тромбоз вен нижних конечностей, у 1 (4,2%) тромбоз в сочетании с ПТФС), на отдаленном этапе – у 4 (16,7%) пациентов (у 1 пациента сохранялись признаки флебита, у 1 человека – ПТФС, у 2 – признаки тромбоза). Среди пациентов без ССЗ в остром периоде COVID-19 изменений вен нижних конечностей не было, на отдаленном этапе у 1 пациента впервые выявлены признаки тромбоза вен нижних конечностей. Необходимо отметить небольшое количество обследуемых, которым выполнено данное исследование.

Спирометрия на отдаленном этапе после COVID-19 выполнена у 212 пациентов; результаты отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Результаты спирометрии на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	N	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
ОФВ ₁ , % [Ме (25%; 75%)]	212	109 (100; 121)	109 (99; 119)	111 (101; 125)	0,395
ФЖЕЛ, % [Ме (25%; 75%)]	212	112 (104; 126)	112 (104; 124)	115 (106; 130)	0,374
ЖЕЛ, % [Ме (25%; 75%)]	212	111 (102; 123)	111 (102; 122)	113 (104; 127)	0,414
Снижение ЖЕЛ, n (%):	212				0,183
Нет		205 (96,2%)	158 (96,9%)	47 (94%)	
Умеренно снижена		7 (3,3%)	5 (3,1%)	2 (4%)	
Значительно снижена		1 (0,5%)	0	1 (2%)	
Бронхообструкция, n (%)	212	16 (7,5%)	12 (7,4%)	4 (8%)	1,0
Степень бронхообструкции, n (%):	16				
Легкая		4 (25%)	2 (16,7%)	2 (50%)	0,245
Умеренная		11 (68,8%)	10 (83,3%)	1 (25%)	0,063
Выраженная		1 (6,3%)	0	1 (25%)	0,250

Как следует из таблицы 16, группы с наличием ССЗ и без таковых не различались по всем исследуемым показателям. У больных ССЗ отмечена тенденция к более высокой частоте умеренной степени бронхообструкции, однако стоит отметить небольшое число пациентов с бронхообструкцией в целом.

На отдаленном этапе после COVID-19 КТ органов грудной клетки была выполнена у 78 из 212 пациентов. Полученные данные сравнивали с результатами КТ, выполненной в стационаре в острую стадию COVID-19. Общая сумма баллов по КТ варьировала от 8 до 44 в остром периоде и от 0 до 22 – на отдаленном этапе после COVID-19. Динамика показателей КТ органов грудной клетки у всех пациентов представлена в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика показателей КТ органов грудной клетки на отдаленном этапе после COVID-19 у всех пациентов (n=78)

Показатель	Значение		Р _{исх-дин}
	Исходно	В динамике	
Матовое стекло, баллы [Me (25%; 75%)]	15 (12; 18)	0 (0; 0)	<0,001
Консолидация, баллы [Me (25%; 75%)]	3 (1; 6)	0 (0; 0)	<0,001
Уплотнения, баллы [Me (25%; 75%)]	0 (0; 2)	3 (1; 5)	<0,001
Ретикулярные изменения, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 5) 2,45 ± 3,06	0 (0; 0) 0,40 ± 1,27	<0,001
Выпот, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,47 ± 1,09	0 (0; 0) 0 ± 0	<0,001
Фиброз, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,14 ± 0,58	0 (0; 2) 1,15 ± 2,11	<0,001
Общая сумма баллов [Me (25%; 75%)]	22 (18; 28)	4 (1; 8)	<0,001

Из таблицы 17 видно, что у всех пациентов в динамике отмечено значимое уменьшение общей суммы баллов, а также выраженности таких изменений, как матовое стекло, консолидация, ретикулярные изменения и выпот, но увеличение выраженности уплотнений и фиброза легочной ткани.

У пациентов с ССЗ общая сумма баллов по КТ также варьировала от 8 до 44 в остром периоде и от 0 до 22 – на отдаленном этапе после COVID-19. В таблице 18 показана динамика показателей КТ органов грудной клетки у пациентов с ССЗ.

Таблица 18 – Динамика показателей КТ органов грудной клетки на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ (n=63)

Показатель	Значение		Р _{исх-дин}
	Исходно	В динамике	
Матовое стекло, баллы [Me (25%; 75%)]	15 (12; 18)	0 (0; 0)	<0,001
Консолидация, баллы [Me (25%; 75%)]	3 (1; 6)	0 (0; 0)	<0,001
Уплотнения, баллы [Me (25%; 75%)]	0 (0; 2)	3 (1; 6)	<0,001
Ретикулярные изменения, баллы [Me (25%; 75%)]	1 (0; 5)	0 (0; 0)	<0,001
Выпот, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,52 ± 1,18	0 (0; 0) 0 ± 0	0,001

Продолжение таблицы 18

Показатель	Значение		Р _{исх-дин}
	Исходно	В динамике	
Фиброз, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,13 ± 0,52	0 (0; 2) 1,27 ± 2,24	<0,001
Общая сумма баллов [Me (25%; 75%)]	23 (18; 28)	4 (1; 8)	<0,001

Как следует из таблицы 18, у пациентов с ССЗ в динамике отмечено значимое уменьшение общей суммы баллов, а также выраженности таких изменений, как матовое стекло, консолидация, ретикулярные изменения и выпот, но увеличение выраженности уплотнений и фиброза легочной ткани.

У пациентов без ССЗ общая сумма баллов по КТ варьировала от 14 до 37 в остром периоде и от 0 до 16 – на отдаленном этапе после COVID-19. Таблица 19 демонстрирует динамику показателей КТ органов грудной клетки у пациентов без ССЗ.

Таблица 19 – Динамика показателей КТ органов грудной клетки на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов без ССЗ (n=15)

Показатель	Значение		Р _{исх-дин}
	Исходно	В динамике	
Матовое стекло, баллы [Me (25%; 75%)]	14 (11; 16)	0 (0; 0)	0,001
Консолидация, баллы [Me (25%; 75%)]	5 (1; 6)	0 (0; 0)	0,002
Уплотнения, баллы [Me (25%; 75%)]	0 (0; 3)	2 (0; 5)	0,179
Ретикулярные изменения, баллы [Me (25%; 75%)]	0 (0; 4)	0 (0; 0)	0,270
Выпот, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,27 ± 0,59	0 (0; 0) 0 ± 0	0,102
Фиброз, баллы Me (25%; 75%) M ± SD	0 (0; 0) 0,20 ± 0,78	0 (0; 1) 0,67 ± 1,45	0,066
Общая сумма баллов [Me (25%; 75%)]	21 (17; 23)	4 (2; 8)	0,001

Из таблицы 19 следует, что у пациентов без ССЗ в динамике произошло значимое уменьшение общей суммы баллов, а также выраженности таких показателей, как матовое стекло и консолидация; выявлена тенденция к

увеличению выраженности фиброза легочной ткани. Значимой динамики таких показателей, как уплотнения, ретикулярные изменения и выпот, отмечено не было.

Сравнение результатов КТ органов грудной клетки (исходных и в динамике на отдаленном этапе после COVID-19) у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ представлено в таблице 20.

Таблица 20 – Сравнение результатов КТ органов грудной клетки (исходных и в динамике на отдаленном этапе после COVID-19) у пациентов с наличием и отсутствием ССЗ (n=78)

Показатель	Пациенты с ССЗ (n=63)	Пациенты без ССЗ (n=15)	P
Матовое стекло, баллы [Me (25%; 75%)]:			
Исходно	15 (12; 18)	14 (11; 16)	0,308
В динамике	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,142
Консолидация, баллы [Me (25%; 75%)]:			
Исходно	3 (1; 6)	5 (1; 6)	0,779
В динамике	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,626
Уплотнения, баллы [Me (25%; 75%)]:			
Исходно	0 (0; 2)	0 (0; 3)	0,436
В динамике	3 (1; 6)	2 (0; 5)	0,181
Ретикулярные изменения, баллы [Me (25%; 75%)]:			
Исходно	1 (0; 5)	0 (0; 4)	0,127
В динамике	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,558
Выпот, баллы (M ± SD)*:			
Исходно	0,52 ± 1,18	0,27 ± 0,59	0,705
В динамике	0 ± 0	0 ± 0	1,0
Фиброз, баллы (M ± SD)*:			
Исходно	0,13 ± 0,52	0,20 ± 0,78	0,929
В динамике	1,27 ± 2,24	0,67 ± 1,45	0,312
Общая сумма баллов [Me (25%; 75%)]:			
Исходно	23 (18; 28)	21 (17; 23)	0,216
В динамике	4 (1; 8)	4 (2; 8)	0,944
Дельта-%	-80 (-93; -70)	-81 (-90; -67)	0,775

Примечание: * для наглядности представлены средние значения, т. к. в обеих группах медианы значений показателя исходно и в динамике равны 0 (см. табл. 18 и 19)

Как видно из таблицы 20, пациенты с наличием и отсутствием ССЗ не различались по всем показателям КТ органов грудной клетки как исходно (в остром

периоде), так и в динамике (на отдаленном этапе после COVID-19). Однако нужно отметить, что на отдаленном этапе после COVID-19 КТ была выполнена всего у 37% пациентов.

Таким образом, при проведении комплексного лабораторно-инструментального обследования на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ был выявлен ряд особенностей. У них были достоверно выше уровни глюкозы, ЛДГ и ниже ХС ЛНП и СКФ. Кроме того, у пациентов с ССЗ в сравнении с лицами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще отмечалось превышение референсных значений NT-proBNP (39,9% против 10,0%, $p<0,001$), Д-димера (17,8% против 6,1%, $p=0,045$), тропонина I (8,6% против 0%, $p=0,044$).

У больных ССЗ чаще выявляли ЭКГ-признаки смещения сегмента ST, диастолическую дисфункцию ЛЖ (83,0% против 40,8%; $p<0,001$) и относительно более высокие значения СДЛА (по данным ЭХО-КГ).

3.3. Приверженность лекарственной терапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19

По данным опросника Мориски-Грина пациенты группы с ССЗ продемонстрировали крайне низкую приверженность к лечению: 24,7% включенных пациентов с ССЗ имели недостаточную приверженность к лечению, а 59,9% оказались неприверженными к лечению. Сообщили о высокой приверженности к лечению всего 15,4% пациентов с ССЗ.

Возможно, такая низкая приверженность к лечению была связана с эпидемическими ограничениями, существовавшими в стране с целью снижения распространенности заболеваемости новой коронавирусной инфекцией COVID-19, что затруднило проведение у них качественного диспансерного наблюдения. Многие пациенты избегали посещения как медицинских учреждений, так и аптек по причине страха повторного заражения COVID-19.

Пациенты без ССЗ продемонстрировали схожую картину при том, что они принимали бета-блокаторы (рекомендованные врачами поликлиники, в основном по причине жалоб на сердцебиения и перебои в работе сердца), витамины, препараты цинка, симптоматическую терапию, которую не считали нужным использовать на регулярной основе.

Приверженность к лечению у всех пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212) представлена в таблице 21.

Таблица 21 – Приверженность к лечению пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Сумма баллов по опроснику Морински-Грина	2 (1; 3)	2 (1; 3)	2 (1; 3)	0,423
Приверженность к лечению, n (%):				
Приверженные	31 (14,6%)	25 (15,4%)	6 (12%)	0,548
Недостаточно приверженные	52 (24,5%)	40 (24,7%)	12 (24%)	0,921
Неприверженные	129 (60,8%)	97 (59,9%)	32 (64%)	0,602

3.4. Психологическое состояние, когнитивные функции, качество сна и качество жизни у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями на отдаленном этапе после COVID-19

Нейропсихологическое тестирование на отдаленном этапе после COVID-19 было выполнено у 212 пациентов; результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Результаты нейропсихологического тестирования на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	P
Когнитивные функции				
Оценка когнитивных функций по шкале MoCA, Баллы	26 (24; 28)	26 (24; 28)	26 (24; 28)	0,846
Когнитивные нарушения (MoCA <26 баллов), n (%)	80 (37,7%)	61 (37,7%)	19 (38%)	0,965
Качество сна				
Оценка качества сна по шкале PSQI, баллы	5 (4; 7)	5 (4; 7)	5 (4; 8)	0,337
Нарушение сна, n (%)	133 (62,7%)	99 (61,1%)	34 (68%)	0,378
Уровень стресса				
Уровень стресса по ВАШ, баллы	5 (3; 7)	5 (3; 7)	5 (3; 6)	0,583
Повышенный уровень стресса (ВАШ ≥ 5 баллов), n (%)	121 (57,1%)	91 (56,2%)	30 (60%)	0,633
Высокий уровень стресса (ВАШ ≥ 7 баллов), n (%)	61 (28,8%)	50 (30,9%)	11 (22%)	0,226
Тревожная и депрессивная симптоматика				
Сумма баллов по шкале HADS-A	4 (2; 7)	4 (2; 7)	4 (2; 6)	0,236
Градации тревожной симптоматики n (%):				0,675
Нет	164 (77,4%)	124 (76,5%)	40 (80%)	
Субклиническая	29 (13,7%)	24 (14,8%)	5 (10%)	
Клинически выраженная	19 (8,9%)	14 (8,6%)	5 (10%)	
Сумма баллов по шкале HADS-D	4 (2; 6)	5 (2; 7)	4 (1; 6)	0,081
Градации депрессивной симптоматики, n (%):				0,243
Нет	174 (82,1%)	129 (79,6%)	45 (90%)	
Субклиническая	21 (9,9%)	18 (11,1%)	3 (6%)	
Клинически выраженная	17 (8%)	15 (9,3%)	2 (4%)	
Сочетание тревожной и депрессивной симптоматики, n (%)	6 (2,8%)	5 (3,1%)	1 (2%)	1,0

Как видно из таблицы 22, снижение когнитивных функций (MoCA <26 баллов) через 3-7 месяцев после COVID-19 выявлено у 38% пациентов как во всей

обследованной выборке, так и в каждой из групп сравнения, несмотря на отягощенность первой группы болезнями системы кровообращения и гораздо больший возраст пациентов.

Схожая картина отмечается в отношении качества сна. Нарушения сна по опроснику PSQI выявлены у более чем 60% из всех обследованных и в каждой из групп сравнения.

При изучении психологического состояния пациентов обращает на себя внимание тот факт, что почти две трети пациентов указали на повышенный уровень стресса (ВАШ ≥ 5 баллов), а около трети – на высокий уровень стресса (ВАШ ≥ 7 баллов), причем как в группе пациентов с ССЗ, так и без ССЗ.

Установлено, что 22,6% пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 имели тревожную симптоматику той или иной степени выраженности, при этом у 13,7% тревожная симптоматика носила субклинический характер, а у 8,9% – клинически значимый. Депрессивная симптоматики присутствовала у 17,9% обследованных пациентов, при этом у 9,9% она была субклинической, а у 8% – клинически значимой. Вопреки ожиданиям, частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах пациентов с и без ССЗ достоверно не отличалась.

В то же время показатели качества жизни по данным опросника EQ5D в группе пациентов с ССЗ были существенно хуже – это касается и совокупного балла качества жизни (интегральный показатель качества жизни 70 против 80, $p=0,027$), и его отдельных доменов, таких как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт.

Таблица 23 – Результаты оценки качества жизни на отдаленном этапе после COVID-19 (n=212)

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	p
Качество жизни по ВАШ				
Качество жизни по ВАШ, баллы	75 (60; 85)	70 (60; 85)	80 (70; 90)	0,027

Продолжение таблицы 23

Показатель	Все пациенты (n=212)	Пациенты с ССЗ (n=162)	Пациенты без ССЗ (n=50)	p
Качество жизни по опроснику EQ5D				
Подвижность, n (%):				
Я не испытываю трудностей при ходьбе	135 (63,7%)	97 (59,9%)	38 (76%)	0,038
Я испытываю некоторые трудности при ходьбе	77 (36,3%)	65 (40,1%)	12 (24%)	0,038
Я прикован к постели	0	0	0	-
Уход за собой, n (%):				
Я не испытываю трудностей при уходе за собой	182 (85,8%)	135 (83,3%)	47 (94%)	0,059
Я испытываю некоторые трудности с мытьем и одеванием	29 (13,7%)	27 (16,7%)	2 (4%)	0,023
Я не в состоянии сам мыться или одеваться	1 (0,5%)	0	1 (2%)	0,236
Повседневная деятельность, n (%):				
Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности	141 (66,5%)	101 (62,3%)	40 (80%)	0,021
Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности	67 (31,6%)	57 (35,2%)	10 (20%)	0,044
Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью	4 (1,9%)	4 (2,5%)	0	0,575
Боль/дискомфорт, n (%):				
Я не испытываю боли или дискомфорта	120 (56,6%)	84 (51,9%)	36 (72%)	0,012
Я испытываю умеренную боль или дискомфорт	87 (41%)	73 (45,1%)	14 (28%)	0,032
Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт	5 (2,4%)	5 (3,1%)	0	0,594
Тревога/депрессия, n (%):				
Я не испытываю тревоги или депрессии	126 (59,4%)	94 (58%)	32 (64%)	0,512
Я испытываю умеренную тревогу или депрессию	81 (38,2%)	63 (38,9%)	18 (36%)	0,713
Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию	5 (2,4%)	5 (3,1%)	0	0,594

3.5. Частота и характер сердечно-сосудистых и иных осложнений на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

3.5.1. Влияние сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19

Как было указано выше, из 240 пациентов, включенных в исследование, проспективное наблюдение завершили 212 человек, 27 – умерли, 1 – отказался от участия в исследовании.

За период наблюдения зафиксировано 17 госпитализаций, в т. ч. 10 (59%) – по поводу ССЗ и 7 (41%) – по другим причинам. В 11 случаях (65%) госпитализации были плановыми, в 6 (35%) – экстренными.

Оценивались две комбинированные конечные точки. Комбинированная конечная точка 1 – все случаи смерти и госпитализации, комбинированная конечная точка 2 – все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, декомпенсация ХСН (дХСН), новые ЧКВ.

В таблице 24 показана частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ до госпитализации.

За период наблюдения в обследованной выборке зафиксированы случаи впервые выявленной АГ. Гипертония выявлена у 8 (16%) пациентов, исходно не имевших ССЗ, и 1 (0,6%) пациента из группы с ССЗ (следует отметить, что еще до COVID-19 АГ имела место у 93,6% пациентов этой группы).

Кроме того, за относительно короткий отдаленный период (3-7 месяцев), прошедший после COVID-19, пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение течения своего состояния, послужившее причиной госпитализации каждого десятого пациента (17/10,5%), у 1 (0,6%) пациента установлено увеличение степени АГ. Кроме того, в группе ССЗ имели место впервые выявленные случаи ИБС (4/2,5%) и ОНМК (1/0,6%), случаи возобновления

клиники стенокардии напряжения (6/3,7%), случаи декомпенсации ХСН (10/6,2%), перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную (1/0,6%), троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда. Госпитализаций в группе пациентов без ССЗ за период наблюдения не зафиксировано.

Таблица 24 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ССЗ (n=240)

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ССЗ (n=189)	Пациенты без ССЗ (n=51)	P
Смерть от всех причин, n (%)	240	27 (11,3%)	26 (13,8%)	1 (2%)	0,018
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	17 (10,5%)	0	0,014
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	239	44 (18,4%)	43 (22,9%)	1 (2%)	0,001
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	1 (0,6%)	8 (16%)	<0,001
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	4 (2,5%)	0	0,575
Возобновление клиники стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	6 (3,7%)	0	0,339
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	1,0
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	10 (6,2%)	0	0,122
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
ОНМК* n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	239	64 (26,8%)	55 (29,3%)	9 (17,6%)	0,097

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи или утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Комбинированная конечная точка 1 (смерть+ госпитализации) отмечена у каждого пятого (43/22,9%), а комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + возобновление клиники стенокардии напряжения + новые случаи и утяжеление АГ + новые случаи ИБС, ОНМК + переход пароксизмальной формы ФП в постоянную + дХСН + новые ЧКВ) зафиксирована за 3-7 месяцев наблюдения почти у трети (55/29,3%) группы пациентов с ССЗ. Следует отметить, что

комбинированная конечная точка 2 выявлена и у 9 (17,6%) пациентов в группе без ССЗ, в основном за счет впервые выявленных случаев АГ.

У пациентов с наличием ССЗ частота смерти от всех причин на отдаленном этапе после COVID-19 оказалась в 6,9 раз выше, комбинированной конечной точки 1 – в 11,5 раз выше по сравнению с лицами без ССЗ. Все госпитализации имели место только у пациентов с наличием ССЗ; по этому показателю группы с наличием и отсутствием ССЗ также значительно различались. У пациентов с ССЗ отмечена тенденция к более высокой частоте событий комбинированной конечной точки 2 (в 1,7 раз выше по сравнению с лицами без ССЗ; $p=0,097$).

Для анализа взаимосвязей между наличием ССЗ и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие ССЗ. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p<0,1$ по результатам сравнительного анализа (таблица 24). Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Взаимосвязи между наличием ССЗ и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа ($n=240$)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	P	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	240	7,98	1,06–60,26	0,044	1,87	0,22–15,94	0,569
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	14,83	1,99–110,50	0,009	5,14	0,65–40,89	0,122
АГ	212	0,033	0,004–0,268	0,001	0,021	0,002–0,226	0,001

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

Из таблицы 25 видно, что наличие ССЗ повышало шансы смерти от всех причин на отдаленном этапе после COVID-19 в 8 раз, комбинированной конечной точки 1 – почти в 15 раз, однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу, поскольку возраст был значимо ассоциирован со всеми неблагоприятными исходами. В таблице 26 представлены результаты однофакторного регрессионного анализа по оценке взаимосвязи между возрастом и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19, при этом возраст рассматривали как протяженную переменную.

Таблица 26 – Влияние возраста на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=240)

Показатель	N	ОШ	95% ДИ	P
Смерть	240	1,11	1,07–1,15	<0,001
Госпитализации	212	1,06	1,02–1,11	0,004
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	1,09	1,06–1,13	<0,001
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	239	1,07	1,04–1,10	<0,001

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи или утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Как видно из таблицы 26, с увеличением возраста на каждый 1 год шансы смерти от всех причин повышались на 11%, госпитализации – на 6%, событий комбинированной конечной точки 1 – на 9%, событий комбинированной конечной точки 2, объединившей все неблагоприятные исходы, – на 7%. Гендерная принадлежность не была ассоциирована с неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19.

Из таблицы 25 также следует, что у пациентов с ССЗ шансы возникновения АГ на отдаленном этапе после COVID-19 были ниже на 97%, причем эта ассоциация сохраняла силу и после внесения поправки на возраст и пол. Однако

это не значит, что наличие ССЗ обладает протективным эффектом в отношении впервые возникшей АГ. Данная находка объясняется тем, что у 93,6% пациентов с наличием ССЗ до госпитализации по поводу COVID-19 уже имелась АГ. При исключении из анализа пациентов, имевших АГ до госпитализации (а также умерших), наличие ССЗ не было ассоциировано с возникновением АГ на отдаленном этапе после COVID-19. Так, в группе ССЗ из 7 пациентов без АГ до госпитализации частота выявления АГ на отдаленном этапе после COVID-19 составила 14,3%, а у 50 пациентов из группы без ССЗ – 16% ($p=1,0$).

Наличие ССЗ не влияло на суммарную частоту неблагоприятных событий комбинированной конечной точки 2 (ОШ 1,93; 95% ДИ 0,88-4,23; $p=0,101$).

Таким образом, за период наблюдения в обследованной выборке зафиксированы случаи впервые выявленных ССЗ. Кроме того, за относительно короткий отдаленный период (3-7 месяцев), прошедший после COVID-19, пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение течения своего состояния, послужившего причиной госпитализации каждого десятого пациента. Наличие ССЗ до госпитализации по поводу COVID-19 было ассоциировано с такими неблагоприятными исходами на отдаленном этапе, как смерть от всех причин, смерть от всех причин + госпитализации. Однако эти ассоциации были возраст-ассоциированными, поскольку при внесении поправки на возраст и пол утрачивали значимость в силу того, что возраст также был значимо взаимосвязан со всеми неблагоприятными исходами.

3.5.2. Влияние отдельных сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19

Помимо влияния ССЗ в целом, было проанализировано влияние отдельных заболеваний (ИБС, ИМ в анамнезе, АГ, ФП, ХСН, ОНМК в анамнезе, атеросклероз артерий нижних конечностей), имевших место до госпитализации по поводу COVID-19, на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19.

Ишемическая болезнь сердца

Частота ИБС до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 17,1%. Таблица 27 демонстрирует частоту неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ИБС.

Таблица 27 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ИБС (n=240)

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с ИБС (n=41)	Пациенты без ИБС (n=199)	P
Смерть, n (%)	240	27 (11,3%)	11 (26,8%)	16 (8%)	0,002
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	5 (16,7%)	12 (6,6%)	0,072
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	239	44 (18,4%)	16 (39%)	28 (14,1%)	<0,001
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	1 (3,3%)	8 (4,4%)	1,0
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	0	4 (2,2%)	1,0
Возобновление стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	2 (6,7%)	4 (2,2%)	0,202
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	3 (10%)	0	0,003
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	4 (13,3%)	6 (3,3%)	0,037
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (3,3%)	0	0,142
ОНМК*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (3,3%)	0	0,142
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	239	64 (26,8%)	20 (48,8%)	44 (22,2%)	<0,001

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как следует из таблицы 27, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ИБС частота смерти от всех причин была выше в 3,4 раза, событий комбинированной конечной точки 1 – в 2,8 раза, декомпенсации ХСН – в 4 раза, событий комбинированной конечной точки 2 – в 2,2 раза. ЧКВ было выполнено

только у пациентов с наличием ИБС до госпитализации. У пациентов с ИБС отмечена тенденция к более высокой частоте госпитализаций.

Взаимосвязи между наличием ИБС до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие ИБС. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p < 0,1$ по результатам сравнительного анализа (таблица 27). Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Взаимосвязи между наличием ИБС до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=240)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	240	4,19	1,78–9,90	0,001	1,92	0,70–5,24	0,205
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	3,89	1,85–8,18	<0,001	1,83	0,77–4,35	0,175
дХСН	212	4,51	1,19–17,07	0,026	2,91	0,67–12,53	0,153
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	239	3,33	1,66–6,70	0,001	1,60	0,72–3,54	0,245

Зависимая переменная: исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 28 видно, что наличие ИБС до госпитализации повышало шансы умереть на отдаленном этапе после COVID-19 в 4,2 раза, шансы иметь события комбинированной конечной точки 1 – в 3,9 раза, комбинированной конечной точки 2 – в 3,3 раза, шансы развития декомпенсации ХСН – в 4,5 раза. Однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу, поскольку возраст был значимо ассоциирован со всеми неблагоприятными исходами, как это было показано выше (таблица 25).

Инфаркт миокарда в анамнезе

Частота ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 10,5%. В таблице 29 представлена частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе.

Таблица 29 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе (n=239)

Показатель	N	Все пациенты (n=239)	Пациенты с ИМ (n=25)	Пациенты без ИМ (n=214)	p
Смерть, n (%)	239	26 (10,9%)	8 (32%)	18 (8,4%)	0,002
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	3 (17,6%)	14 (7,2%)	0,144
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	238	43 (18,1%)	11 (44%)	32 (15%)	0,001
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	1 (5,9%)	8 (4,1%)	0,536
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	0	4 (2,1%)	1,0
Возобновление стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	2 (11,8%)	4 (2,1%)	0,075
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	2 (11,8%)	1 (0,5%)	0,017
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	4 (23,5%)	6 (3,1%)	0,004
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (5,9%)	0	0,080
ОНМК*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (5,9%)	0	0,080

Продолжение таблицы 29

Показатель	N	Все пациенты (n=239)	Пациенты с ИМ (n=25)	Пациенты без ИМ (n=214)	p
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	238	63 (26,5%)	15 (60%)	48 (22,5%)	<0,001

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Как видно из таблицы 29, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ИМ в анамнезе частота смерти от всех причин была выше в 3,8 раза, событий комбинированной конечной точки 1 – в 2,9 раза, событий комбинированной конечной точки 2 – в 2,7 раза, ХСН – в 7,6 раз, ЧКВ – в 23,6 раза. У пациентов с ИМ в анамнезе выявлена тенденция к более высокой частоте возобновления клиники стенокардии напряжения.

Взаимосвязи между наличием ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие ИМ в анамнезе. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p < 0,1$ по результатам сравнительного анализа (таблица 29). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Взаимосвязи между наличием ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	239	5,12	1,94–13,51	0,001	3,33	1,09–10,16	0,034
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	238	4,44	1,85–10,66	0,001	2,69	1,00–7,25	0,050
Возобновление стенокардии напряжения	212	6,37	1,08–37,64	0,041	4,36	0,64–29,78	0,133
ЧКВ*	212	25,87	2,22–301,93	0,009	14,45	1,17–179,09	0,038
дХСН	212	9,69	2,43–38,69	0,001	6,59	1,53–28,33	0,011
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	238	5,16	2,18–12,21	<0,001	3,10	1,21–7,94	0,018

Зависимая переменная: исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 30 ясно, что наличие ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 5,1 раз, шансы иметь события комбинированной конечной точки 1 – в 4,4 раза, комбинированной конечной точки 2 – в 5,2 раз, шансы возобновление клиники стенокардии напряжения – в 6,4 раз, декомпенсации ХСН – в 9,7 раз, шансы быть подвергнутым ЧКВ – в 25,9 раз. При внесении поправки на возраст и пол практически все ассоциации сохраняли свою значимость.

Артериальная гипертония

Частота АГ до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 73,8%. В таблице 31 показана частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия АГ.

Таблица 31 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия АГ (n=240)

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с АГ (n=177)	Пациенты без АГ (n=63)	p
Смерть, n (%)	240	27 (11,3%)	21 (11,9%)	6 (9,5%)	0,614
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	17 (11%)	0	0,008
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	239	44 (18,4%)	38 (21,6%)	6 (9,5%)	0,034
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	1 (0,6%)	8 (16%)	<0,001
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	4 (2,6%)	0	0,576
Возобновление стенокардии напряжения*, n (%)	212	6 (2,8%)	5 (3,2%)	1 (1,8%)	1,0
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	3 (1,9%)	0	0,565
ХСН*, n (%)	212	10 (4,7%)	8 (5,2%)	2 (3,5%)	1,0
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
ОНМК*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (0,6%)	0	1,0
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	239	64 (26,8%)	48 (27,3%)	16 (25,4%)	0,773

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как видно из таблицы 31, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с АГ частота событий комбинированной конечной точки 1 была выше в 2,3 раза. При этом наличие АГ не было ассоциировано со смертельными исходами на отдаленном этапе, тогда как все госпитализации имели место только у пациентов с АГ (по этому показателю пациенты с АГ и без АГ значительно различались). У одного

пациента с АГ до госпитализации отмечено прогрессирование АГ на отдаленном этапе (повышение степени АГ), а все новые случаи АГ закономерно возникли у пациентов, не имевших АГ до госпитализации (данные приведены для наглядности; из последующего регрессионного анализа показатель «новые случаи АГ» был исключен).

Взаимосвязи между наличием АГ до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие АГ. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$ по результатам сравнительного анализа (таблица 28). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Взаимосвязи между наличием АГ до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Госпитализации	212	199007736*	0–∞	0,997	–	–	–
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	2,62	1,05–6,53	0,039	1,09	0,37–3,24	0,878

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

**ОШ представляет собой бесконечно большое число с 95% ДИ от 0 до бесконечности по причине того, что в 100% случаев госпитализации имели место у пациентов с АГ, тогда как ни у кого из пациентов без АГ госпитализаций не было*

Как следует из таблицы 32, наличие АГ до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы комбинированной конечной точки 1 в 2,6 раза, а шансы быть госпитализированным – в бесконечно большое число раз по причине того, что в

100% случаев госпитализации имели место у пациентов с АГ, тогда как ни у кого из пациентов без АГ госпитализаций не было. При внесении поправки на возраст и пол ассоциация между наличием АГ и событиями комбинированной конечной точки утрачивала силу.

Фибрилляция предсердий

Частота ФП до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 15,9%. Таблица 33 демонстрирует частоту неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ФП.

Таблица 33 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ФП (n=239)

Показатель	N	Все пациенты (n=239)	Пациенты с ФП (n=38)	Пациенты без ФП (n=201)	p
Смерть, n (%)	239	26 (10,9%)	15 (39,5%)	11 (5,5%)	<0,001
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	6 (26,1%)	11 (5,8%)	0,005
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	238	43 (18,1%)	21 (55,3%)	22 (11%)	<0,001
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	0	9 (4,8%)	0,602
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	1 (4,3%)	3 (1,6%)	0,371
Возобновление стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	2 (8,7%)	4 (2,1%)	0,129
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	2 (8,7%)	1 (0,5%)	0,032
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	5 (21,7%)	5 (2,6%)	0,002
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (4,3%)	0	0,108
ОНМК*, n (%)	212	1 (0,5%)	1 (4,3%)	0	0,108
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	238	63 (26,5%)	26 (68,4%)	37 (18,5%)	<0,001

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как видно из таблицы 33, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ФП частота смерти от всех причин была выше в 7,2 раза, госпитализаций – в 4,5 раза, событий комбинированной конечной точки 1 – в 5 раз, событий комбинированной конечной точки 2 – в 3,7 раза, декомпенсации ХСН – в 8,3 раз, новых ЧКВ – в 17,4 раз.

Взаимосвязи между наличием ФП до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие ФП. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p < 0,05$ по результатам сравнительного анализа (таблица 33). Результаты регрессионного анализа отражены в таблице 34.

Таблица 34 – Взаимосвязи между наличием ФП до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	239	11,27	4,63–27,44	<0,001	5,38	2,01–14,37	0,001
Госпитализации	212	5,71	1,88–17,37	0,002	3,32	0,99–11,00	0,05
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	238	10,00	4,59–21,76	<0,001	5,07	2,16–11,90	<0,001
ЧКВ*	212	17,91	1,56–205,93	0,021	18,21	1,09–305,64	0,044
дХСН	212	10,22	2,70–38,68	0,001	13,60	2,67–69,25	0,002

Продолжение таблицы 34

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	238	9,55	4,41–20,65	<0,001	5,52	2,40–12,71	<0,001

Зависимая переменная: исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 34 следует, что наличие ФП до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 11,3 раз, шансы быть госпитализированным – в 5,7 раз, иметь события комбинированной конечной точки 1 – в 10 раз, комбинированной конечной точки 2 – в 9,6 раз, декомпенсации ХСН – в 10,2 раз, быть подвергнутым ЧКВ – почти в 18 раз. При внесении поправки на возраст и пол практически все ассоциации сохраняли свою значимость.

Хроническая сердечная недостаточность

Частота ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 9,7%. Таблица 35 показывает частоту неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ХСН.

Таблица 35 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия ХСН (n=236)

Показатель	N	Все пациенты (n=236)	Пациенты с ХСН (n=23)	Пациенты без ХСН (n=213)	p
Смерть, n (%)	236	26 (11%)	10 (43,5%)	16 (7,5%)	<0,001
Госпитализации, n (%)	209	17 (8,1%)	4 (30,8%)	13 (6,6%)	0,014
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	235	43 (18,3%)	14 (60,9%)	29 (13,7%)	<0,001
АГ*, n (%)	209	9 (4,3%)	0	9 (4,6%)	1,0
ИБС*, n (%)	209	4 (1,9%)	1 (7,7%)	3 (1,5%)	0,228
Возобновление стенокардии напряжения, n (%)	209	6 (2,9%)	1 (7,7%)	5 (2,6%)	0,323
ЧКВ*, n (%)	209	3 (1,4%)	1 (7,7%)	2 (1%)	0,176
дХСН, n (%)	209	10 (4,8%)	3 (23,1%)	7 (3,6%)	0,018
ФП*, n (%)	209	1 (0,5%)	1 (7,7%)	0	0,062
ОНМК*, n (%)	209	1 (0,5%)	1 (7,7%)	0	0,062
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК), n (%)	235	63 (26,8%)	17 (73,9%)	46 (21,7%)	<0,001

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как видно из таблицы 35, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с исходным ХСН частота смерти от всех причин была выше в 5,8 раз, госпитализаций – в 4,7 раза, событий комбинированной конечной точки 1 – в 4,4 раза, событий комбинированной конечной точки 2 – в 3,4 раза, декомпенсации ХСН – в 6,4 раз.

Взаимосвязи между наличием ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие ХСН. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем

значимости $p < 0,1$ по результатам сравнительного анализа (таблица 35). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Взаимосвязи между наличием ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=236)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	236	9,47	3,59–24,96	<0,001	3,45	1,15–10,35	0,027
Госпитализации	209	6,26	1,70–23,08	0,006	3,01	0,71–12,71	0,133
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	235	9,82	3,89–24,74	<0,001	4,02	1,42–11,37	0,009
дХСН	209	8,10	1,82–36,11	0,006	7,23	1,38–37,91	0,019
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	235	10,23	3,81–27,42	<0,001	4,96	1,68–14,59	0,004

Зависимая переменная: исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 36 следует, что наличие ХСН до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 9,5 раз, шансы быть госпитализированным – в 6,3 раз, иметь события комбинированной конечной точки 1 – в 9,8 раз, комбинированной конечной точки 2 – в 10,2 раз, декомпенсации ХСН – в 8,1 раз. При внесении поправки на возраст и пол практически все ассоциации сохраняли свою значимость.

Нарушения мозгового кровообращения в анамнезе

Частота НМК в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 в исследуемой выборке составила 7,1%. В таблице 37 представлена частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия НМК в анамнезе.

Таблица 37 – Частота неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 в зависимости от наличия или отсутствия НМК в анамнезе (n=240)

Показатель	N	Все пациенты (n=240)	Пациенты с НМК (n=17)	Пациенты без НМК (n=223)	p
Смерть, n (%)	240	27 (11,3%)	3 (17,6%)	24 (10,8%)	0,418
Госпитализации, n (%)	212	17 (8%)	3 (21,4%)	14 (7,1%)	0,090
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации), n (%)	239	44 (18,4%)	6 (35,3%)	38 (17,1%)	0,096
АГ*, n (%)	212	9 (4,2%)	0	9 (4,5%)	1,0
ИБС*, n (%)	212	4 (1,9%)	2 (14,3%)	2 (1%)	0,023
Возобновление стенокардии напряжения, n (%)	212	6 (2,8%)	2 (14,3%)	4 (2%)	0,052
ЧКВ*, n (%)	212	3 (1,4%)	0	3 (1,5%)	1,0
дХСН, n (%)	212	10 (4,7%)	0	10 (5,1%)	1,0
ФП*, n (%)	212	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	1,0
ОНМК*, n (%)	212	1 (0,5%)	0	1 (0,5%)	1,0
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*, n (%)	239	64 (26,8%)	8 (47,1%)	56 (25,2%)	0,083

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как видно из таблицы 37, на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с НМК в анамнезе частота новых случаев ИБС была выше в 14,3 раз, чем у лиц без НМК в анамнезе, а также имелась тенденция к более высокой частоте госпитализаций, возобновления клиники стенокардии напряжения, событий комбинированной конечной точки 1 и комбинированной конечной точки 2.

Взаимосвязи между наличием НМК в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами в отдаленном периоде были изучены при помощи однофакторного регрессионного анализа, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события, а в качестве независимой – наличие НМК в анамнезе. При внесении в модель поправки на возраст его рассматривали как протяженную переменную. Включали показатели с уровнем значимости $p < 0,1$ по результатам сравнительного анализа (таблица 37). Результаты регрессионного анализа показаны в таблице 38.

Таблица 38 – Взаимосвязи между наличием ОНМК в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 и неблагоприятными исходами на отдаленном этапе по данным однофакторного анализа (n=212)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на возраст и пол		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
ИБС новые случаи	212	16,33	2,11–126,22	0,007	3,59	0,28–46,16	0,326
Возобновление стенокардии напряжения	212	8,08	1,34–48,64	0,022	3,39	0,42–25,53	0,256

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

Из таблицы 38 ясно, что наличие НМК в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы возникновения новых случаев ИБС на отдаленном этапе в 16,3 раз, возобновления клиники стенокардии напряжения – в 8,1 раз. Однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу.

Таким образом, по данным однофакторного регрессионного анализа, среди рассмотренных ССЗ наиболее значимое влияние на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19 оказывало наличие до госпитализации таких ССЗ, как ИМ в анамнезе, ФП и ХСН, поскольку влияние данных заболеваний на прогноз сохранялось и после внесения в модель поправки на возраст и пол.

С целью поиска независимых предикторов неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 среди отдельных ССЗ был выполнен многофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали неблагоприятные события (за исключением новых случаев АГ, ФП и НМК), а в качестве независимых – пол, возраст как протяженную переменную и наличие до госпитализации отдельных ССЗ – ИБС, ФП, ХСН, НМК в анамнезе и атеросклероз артерий нижних конечностей (ААНК).

Новые случаи ФП и ОНМК не рассматривали в качестве независимых переменных в связи с тем, что каждый из этих исходов возник всего у 1 пациента. Новые случаи АГ не рассматривали по причине того, что все они закономерно возникли у пациентов, не имевших АГ до госпитализации, а частота АГ у пациентов с ССЗ составила 93,6%. При этом однофакторный регрессионный анализ показал, что наличие ССЗ до госпитализации было ассоциировано со снижением шансов возникновения новых случаев АГ на отдаленном этапе после COVID-19 на 97% (таблица 25), что формирует ложные представления о протективном эффекте ССЗ в отношении новых случаев АГ.

Наличие АГ до госпитализации не рассматривали в качестве независимой переменной, поскольку при проведении однофакторного анализа было установлено (в таблице 34 и 35), что она не ассоциируется с неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19. При этом было показано, что наличие АГ повышает шансы быть госпитализированным в бесконечно большое число раз по причине того, что все госпитализации имели место только у пациентов с АГ до госпитализации. Скорее всего, госпитализации были связаны с наличием других ССЗ (в частности, ХСН), а данная находка объясняется также и тем, что АГ имела у 93,6% пациентов с ССЗ. Этот факт делает бессмысленным включение показателя в многофакторный анализ.

Таким образом, в многофакторный регрессионный анализ включили 7 независимых переменных (возраст, пол, ИБС, ФП, ХСН, ААНК и НМК в анамнезе). Использовали прямой пошаговый метод отбора переменных (критерии пошагового отбора: включение в модель при $p=0,05$; удаление из модели при $p=0,1$);

пропущенные значения построчно удаляли. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Влияние отдельных ССЗ на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным многофакторного регрессионного анализа (n=231)

Предиктор	N	ОШ	95% ДИ	p
Смерть				
Возраст (за каждый 1 год)	231	1,10	1,05–1,14	<0,001
ФП		5,41	1,90–15,38	0,002
Госпитализации				
Возраст (за каждый 1 год)	207	1,06	1,01–1,11	0,021
ХСН		4,15	0,96–17,91	0,057
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)				
Возраст (за каждый 1 год)	230	1,08	1,04–1,12	<0,001
ФП		4,92	2,00–12,13	0,001
Ишемическая болезнь сердца (новые случаи)				
Возраст (за каждый 1 год)	207	1,15	1,05–1,27	0,004
Возобновление стенокардии напряжения				
НМК в анамнезе	207	11,58	1,75–76,59	0,011
Декомпенсация хронической сердечной недостаточности				
Мужской пол	207	11,07	1,25–97,63	0,030
ФП		16,45	3,82–70,77	<0,001
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*				
Возраст (за каждый 1 год)	230	1,06	1,03–1,09	<0,001
Мужской пол		2,61	1,25–5,45	0,011
ФП		6,05	2,47–14,82	<0,001

Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ

Как следует из таблицы 39, независимыми предикторами смерти от всех причин на отдаленном этапе после COVID-19 являлись возраст и ФП. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы умереть повышались на 10%, а при наличии ФП шансы были выше в 5,4 раз. Очередность включения переменных в модель была следующей: ФП, возраст.

Независимыми предикторами госпитализаций на отдаленном этапе после COVID-19 являлись возраст и ХСН. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы быть госпитализированным повышались на 6%, а при наличии ХСН шансы были выше в 4,2 раза. Очередность включения переменных в модель была следующей: ХСН, возраст. На первом шаге при включении в модель ХСН уровень значимости p составил 0,003. Добавление возраста на втором шаге привело к изменению уровня значимости p для ХСН до 0,057.

Независимыми предикторами событий комбинированной конечной точки 1 на отдаленном этапе после COVID-19 являлись возраст и ФП. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы неблагоприятных событий повышались на 8%, а при наличии ФП шансы были выше в 4,9 раза. Очередность включения переменных в модель была следующей: возраст, ФП.

Единственным независимым предиктором новых случаев ИБС на отдаленном этапе после COVID-19 являлся возраст. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы возникновения ИБС повышались на 15%. На первом шаге в модель был включен показатель «НМК в анамнезе» с уровнем значимости $p = 0,006$. Добавление возраста на втором шаге привело к изменению уровня значимости p для НМК в анамнезе до 0,297. На третьем шаге показатель «НМК в анамнезе» был удален из модели.

Единственным независимым предиктором новых случаев стенокардии напряжения на отдаленном этапе после COVID-19 являлось НМК в анамнезе: его наличие ассоциировалось с повышением шансов возникновения стенокардии напряжения в 11,6 раз.

Единственным независимым предиктором выполнения ЧКВ на отдаленном этапе после COVID-19 являлось наличие ИБС до госпитализации: ОШ представляет собой бесконечно большое число с 95% ДИ от 0 до бесконечности по причине того, что в 100% случаев ЧКВ было выполнено у пациентов с наличием ИБС до госпитализации по поводу COVID-19, тогда как никому из пациентов без ИБС до госпитализации ЧКВ выполнено не было.

Независимыми предикторами декомпенсации ХСН на отдаленном этапе после COVID-19 являлись мужской пол и ФП. Так, у мужчин шансы декомпенсации ХСН были выше в 11 раз, а при наличии ФП – в 16 раз. Очередность включения переменных в модель была следующей: ФП, мужской пол.

Независимыми предикторами событий комбинированной конечной точки 2 на отдаленном этапе после COVID-19 являлись возраст, мужской пол и ФП. Так, при увеличении возраста на каждый 1 год шансы неблагоприятных событий повышались на 6%, у мужчин шансы были выше в 2,6 раза, а при наличии ФП – в 6 раз. Очередность включения переменных в модель была следующей: ФП, возраст, мужской пол.

Таким образом, исходное наличие ССЗ ассоциировано с риском неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19, однако ассоциация подвержена влиянию возраста. По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее неблагоприятным ССЗ в отношении прогноза на отдаленном этапе после COVID-19 является ФП, которая является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов, как смерть от всех причин, декомпенсация ХСН и комбинации всех неблагоприятных событий (комбинированной конечной точки 1 и комбинированной конечной точки 2).

3.5.3. Влияние степени тяжести отдельных сердечно-сосудистых заболеваний на риск неблагоприятных событий на отдаленном этапе после COVID-19

Для оценки влияния степени тяжести отдельных ССЗ (АГ, ХСН, ФП и НМК в анамнезе), имевших место до госпитализации, на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 выполнили однофакторный регрессионный анализ, где в качестве зависимой переменной последовательно рассматривали все неблагоприятные исходы, а в качестве независимой – отдельные ССЗ как ранговые переменные. В модель вносили поправку на возраст и пол, при этом возраст рассматривали как протяженную переменную.

Для проведения регрессионного анализа переменная «АГ» была ранжирована следующим образом: 0 – нет АГ, 1 – степень АГ 1, 2 – степень АГ 2, 3 – степень АГ 3. Результаты регрессионного анализа отражены в таблице 40.

Таблица 40 – Влияние степени тяжести АГ на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=240)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	240	1,13	0,79–1,61	0,496	–	–	–
Госпитализации	212	2,26	1,28–3,98	0,005	2,06	1,10–3,87	0,025
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	1,48	1,09–2,01	0,013	1,16	0,79–1,68	0,452
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	239	1,22	0,95–1,58	0,123	–	–	–

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 40 видно, что при увеличении значения показателя «АГ» на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «*степень АГ 1*» в категорию «*степень АГ 2*») шансы быть госпитализированным возрастали в 2,3 раза, а шансы иметь событие комбинированной конечной точки 1 – в 1,5 раза. Тяжесть АГ не оказывала влияния на риск смерти, возникновение новых случаев отдельных ССЗ, а также комбинированной конечной точки 2, включавшей все неблагоприятные исходы. После внесения в модель поправки на возраст и пол взаимосвязь между

степенью тяжести АГ и госпитализациями на отдаленном этапе после COVID-19 сохраняла свою силу.

Для проведения регрессионного анализа переменная «ФП» была ранжирована следующим образом: 0 – нет ФП, 1 – пароксизмальная форма ФП, 2 – постоянная форма ФП. Результаты регрессионного анализа показаны в таблице 41.

Таблица 41 – Влияние степени тяжести ФП на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=239)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	239	4,49	2,33–8,65	<0,001	2,86	1,39–5,91	0,004
Госпитализации	212	2,83	1,28–6,25	0,010	2,00	0,86–4,69	0,109
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	238	4,62	2,47–8,66	<0,001	2,82	1,46–5,43	0,002
ЧКВ*	212	6,24	1,62–24,13	0,008	7,11	1,33–37,91	0,022
дХСН*	212	4,81	2,01–11,54	<0,001	6,31	2,08–19,17	0,001
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	238	4,82	2,53–9,19	<0,001	3,08	1,60–5,92	0,001

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Как следует из таблицы 41, при увеличении значения показателя «ФП» на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «нет ФП» в категорию «пароксизмальная форма ФП») шансы возникновения многих неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 повышались в 2,8–6,2 раза. После

внесения поправки на возраст и пол все ассоциации между степенью тяжести ФП и неблагоприятными исходами (кроме госпитализаций) сохраняли свою значимость.

Для проведения регрессионного анализа переменная «ХСН» была ранжирована следующим образом: 0 – нет ХСН, 1 – функциональный класс ХСН I (NYHA), 2 – функциональный класс ХСН II (NYHA), 3 – функциональный класс ХСН III (NYHA). Результаты регрессионного анализа представлены в таблице 42.

Таблица 42 – Влияние степени тяжести ХСН на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=236)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	236	2,63	1,69–4,09	<0,001	1,81	1,10–2,98	0,019
Госпитализации	209	2,42	1,29–4,55	0,006	1,77	0,90–3,48	0,100
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	235	2,83	1,79–4,47	<0,001	2,00	1,22–3,30	0,006
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	235	3,12	1,82–5,35	<0,001	2,32	1,32–4,08	0,004

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Из таблицы 42 видно, что при увеличении значения показателя «ХСН» на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «функциональный класс ХСН I» в категорию «функциональный класс ХСН II») шансы возникновения неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19, таких как смерть, госпитализации и обе комбинированные конечные точки, повышались в 2,4–3,1

раза. Степень тяжести ХСН не оказывала влияния на возникновение новых случаев отдельных ССЗ. После внесения поправки на возраст и пол все ассоциации между степенью тяжести ХСН и неблагоприятными исходами (кроме госпитализаций) сохраняли свою значимость.

Для проведения регрессионного анализа переменная «НМК в анамнезе» была ранжирована следующим образом: 0 – нет НМК, 1 – ТИА, 2 – инсульт. Результаты регрессионного анализа отражены в таблице 43.

Таблица 43 – Влияние степени тяжести НМК в анамнезе на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 по данным однофакторного анализа (n=240)

Показатель	N	Однофакторный анализ			Однофакторный анализ с поправкой на пол и возраст		
		ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Смерть	240	1,53	0,76–3,08	0,229	–	–	–
Госпитализации	212	2,36	1,12–5,00	0,025	1,61	0,70–3,72	0,261
Комбинированная конечная точка 1 (смерть + госпитализации)	239	1,98	1,11–3,52	0,021	1,38	0,73–2,61	0,326
ИБС*	212	5,25	1,79–15,41	0,003	2,26	0,57–8,92	0,244
Возобновление стенокардии напряжения	212	3,60	1,39–9,30	0,008	2,19	0,72–6,66	0,169
Комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + ИБС + стенокардия напряжения + АГ + ФП + дХСН + ЧКВ + ОНМК)*	239	2,06	1,16–3,64	0,013	1,52	0,82–2,79	0,181

Зависимая переменная: неблагоприятный исход на отдаленном этапе после COVID-19

*Примечание: *все случаи смерти, госпитализации, возобновления клиники стенокардии напряжения, новые случаи и утяжеление АГ, новые случаи ИБС, ОНМК, переход пароксизмальной формы ФП в постоянную, дХСН, новые ЧКВ*

Как следует из таблицы 43, при увеличении значения показателя «НМК в анамнезе» на каждый 1 ранг (например, при переходе из категории «ТИА» в категорию «инсульт») шансы возникновения ряда неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 возрастают в 2–5,3 раза. Степень тяжести НМК в анамнезе не была ассоциирована с риском смерти от всех причин, но была ассоциирована с возникновением новых случаев ИБС, возобновления клиники стенокардии напряжения, комбинированной конечной точкой 1, комбинированной конечной точкой 2 и госпитализациями. Однако после внесения поправки на возраст и пол все ассоциации утрачивали силу.

Таким образом, результаты исследования указывают на то, что на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 оказывает влияние степень тяжести некоторых ССЗ, таких как АГ, ФП и ХСН в анамнезе, с увеличением степени тяжести которых возрастает риск неблагоприятных событий (с учетом корректировки по возрасту и полу).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

«Изучение отсроченных эффектов перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 в виде постковидного синдрома, его клинических проявлений и патофизиологических механизмов все еще остается одной из важных задач современного здравоохранения. С мая 2023г. в связи с существенным снижением числа лиц, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, ВОЗ объявила об окончании пандемии коронавирусной инфекции [164]. Однако число лиц с отдаленными последствиями перенесенной COVID-19 (с постковидным синдромом) все еще достаточно велико. После выздоровления у некоторых людей сохраняется или появляется вновь довольно широкий спектр симптомов различной интенсивности, причем это не всегда зависит от исходной тяжести заболевания [97-98]» [165].

Несмотря на то, что на ранних этапах COVID-19 преимущественно поражает дыхательную систему, проведенные исследования указывают на мультисистемный характер заболевания. По данным мировой литературы, новая коронавирусная инфекция часто сочетается с ССЗ, оказывая влияние на их течение и исходы [4-6, 18, 27-28].

Накапливаются данные о наличии взаимосвязи между новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и ССЗ, однако на сегодняшний день эта взаимосвязь наиболее полно изучена в контексте острой фазы COVID-19, тогда как вопрос в отношении постковидного этапа требовал дальнейшего изучения.

Настоящее исследование было выполнено на базе регистра госпитализированных пациентов COVID-центра ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, при этом все 700 благополучно пролеченных пациентов приглашались для участия в программе отдаленного наблюдения через 3-7 месяцев после выписки. Действовавшие на момент проведения данного исследования эпидемические ограничения и опасения по поводу повторного инфицирования в случае посещения медицинских учреждений существенно повлияли на решение ранее пролеченных пациентов принять участие в программе COVID-19 отдаленного наблюдения. На включение в исследование дали согласие

240 пациентов или их родственников (средний возраст 58 (19; 94) лет), часть из них на момент госпитализации имели ССЗ (n=189/78,8%), часть была без анамнеза ССЗ и являлась группой сравнения (n=51/21,2%). Интересно отметить, что именно такая отягощенность ССЗ была выявлена в госпитальной части крупного отечественного регистра пациентов, перенесших COVID-19, проведенного под руководством Г.П. Арутюнова. В этом регистре имели в анамнезе ССЗ 78,6% госпитализированных пациентов [166].

Данные литературы свидетельствуют о том, что на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов наблюдается очень большое число (до 55) разных клинических симптомов, существенно ухудшающих общее самочувствие и качество жизни [22,123]. При этом в пятерку наиболее частых жалоб вошли слабость, головная боль, проблемы с концентрацией внимания, выпадение волос и одышка [22]. По данным С. Huang и соавт, наиболее частыми жалобами пациентов через 6 месяцев после COVID-19 являются утомляемость и мышечная слабость (в 63% случаев), нарушения сна (26%), тревога и депрессия (23%) [108]. S. Venturelli и соавт. указывают на наличие на отдаленном этапе клинической симптоматики у каждого второго пациента, при этом чаще всего пациенты жаловались на слабость и одышку при физической нагрузке, а 30,5% – на психологические проблемы [167]. В ряде работ сообщается о выраженных когнитивных расстройствах, которые могут развиваться у четверти пациентов, перенесших COVID-19 [109, 115]. Среди нередких симптомов – кишечные симптомы [111], боли в грудной клетке, сердцебиения, нарушения обоняния и вкуса [122], артралгии [126].

Вышеизложенное демонстрирует существенную гетерогенность данных, полученных в разных исследованиях и странах, как касательно самих клинических симптомов, так и частоты их выявления. В этой связи и в соответствии с поставленными задачами в настоящей работе подробно изучалась клиническая симптоматика через 3-7 месяцев после COVID-19 у ранее госпитализированных в наш Центр пациентов с помощью опроса и ряда валидизированных опросников и методик.

По нашим данным в перечень четырех наиболее частых клинических симптомов у пациентов на отдаленном этапе (3-7 месяцев) после новой коронавирусной инфекции COVID-19 вошли одышка (у каждого третьего (33%) пациента), слабость/утомляемость (27,4%), боль/сдавленность в грудной клетке (11,3%) и перебои в работе сердца (8,5%). Далее в порядке убывания отмечались: выпадение волос (6,1%), кашель (3,8%), снижение памяти (2,8%), отеки на нижних конечностях (2,4%), снижение слуха (1,9%), снижение остроты зрения (1,4%), снижение концентрации внимания (0,9%), и аносмия (0,9%). Обращает на себя внимание тот факт, пациенты редко жаловались на кашель, и никто из обследованных не жаловался на отсутствие вкуса.

Ожидаемо, что пациенты с ССЗ значительно (в 1,9 раза) чаще предъявляли жалобы на одышку ($p < 0,025$), чем лица без ССЗ. Однако по остальным жалобам достоверных различий между пациентами двух групп выявлено не было, и это несколько неожиданный результат, поскольку пациенты первой группы были отягощены ССЗ (93,6% – АГ, 21,7% – ИБС, 13,3% – перенесенный ИМ, 20,2% – ФП, 12,4% – ХСН), а кроме того были достоверно старше (среди пациентов без ССЗ не было людей в возрасте ≥ 65 лет, а каждый четвертый (25,5%) пациент был моложе 39 лет) (таблицы 1 и 2).

Таким образом, следует констатировать, что более половины (53,8%) пациентов с ССЗ и без ССЗ через 3-7 месяцев после COVID-19 имеет большое число клинических симптомов, чаще всего одышку (37% пациентов с ССЗ и 20% без ССЗ), слабость/утомляемость (29% и 22%), боли/сдавленность в грудной клетке (11,7% и 10%), перебои в работе сердца (8,6% и 8%). При этом пациенты с ССЗ в ходе клинического осмотра связывали свои жалобы как с основным заболеванием, так и перенесенным COVID-19, тогда как пациенты достаточно молодого возраста без ССЗ свои жалобы, многие из которых носили псевдокардиальный характер, связывали с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Очевидно, что перекрывающийся характер многих жалоб может создавать существенные трудности в диагностическом и лечебном плане, причем как у пациентов с ССЗ (у которых собственно кардиологические симптомы могут быть расценены как

постковидные и остаться без должного внимания со стороны пациентов и их врачей), так и у пациентов без ССЗ (у которых псевдокардиологические симптомы могут вызывать большое беспокойство и стать причиной многочисленных обращений в медицинские учреждения и не всегда обоснованных диагностических процедур).

Как отмечалось выше, пациенты с ССЗ значительно чаще жаловались на одышку. Это подтверждалось по данным международного опросника mMRC: частота выявления одышки 63% против 46% ($p=0,033$). При этом достоверных различий по степени выраженности одышки между пациентами с ССЗ и без таковых не выявлено, однако у больных с ССЗ можно отметить тенденцию к более высокой частоте одышки средней тяжести. Пациенты обеих групп на отдаленном этапе после COVID-19 в основном отмечали одышку легкой степени тяжести (48,8% и 42,0%, соответственно).

В исследовании, проведенном на отдаленном этапе после выписки из 38 госпиталей штата Мичиган, было установлено, что каждый третий пациент продолжает предъявлять устойчивые жалобы, наиболее частой из которых является одышка (в 23% случаев) [168]. В европейских исследованиях также установлено длительное сохранение таких симптомов как одышка, слабость, учащенное сердцебиение и боли в груди у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 [169-170]. Частота выявления жалоб на отдаленном этапе после новой коронавирусной инфекции в исследованиях, проведенных в разных странах существенно различается, но высокая частота жалоб на слабость, утомляемость, одышку, боли в груди, психоневрологическую симптоматику отмечена в большинстве работ [128].

В проведенной работе среди госпитализированных пациентов отмечалось небольшое преобладание мужчин ($n=136$) над женщинами ($n=104$). Аналогичные данные были получены и другими исследователями [24, 171]. По нашим данным наиболее часто отмечаемым ССЗ у пациентов с COVID-19, которым понадобилась госпитализация, явилась АГ, частота которой среди всей обследованной выборки составила 73,8%, а в группе пациентов с ССЗ – 93,6%. Около 17,1% пациентов

имели ИБС, каждый десятый (10,5%) перенес ИМ, около 7,9% – реваскуляризацию миокарда, а ФП и атеросклероз артерий нижних конечностей встречались в 15,9% и 8,1% случаев, соответственно. Кроме того, обращает на себя внимание очень высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения среди пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19: доля лиц с нормальным весом составила всего 15,5%, с избыточной массой тела – 39,4%, ожирением – 45,1%, абдоминальным ожирением – 82,5%. При этом пациенты с ССЗ имели достоверно большие окружности талии и шеи, кроме того у них достоверно чаще отмечались ожирение и абдоминальное ожирение.

Эти данные согласуются с данными литературы, в которых показано, что АГ, ожирение, а также ССЗ атеросклеротического генеза – наиболее частые коморбидные заболевания у госпитализированных пациентов с COVID-19 [28, 172-173]. В госпитальной части крупного отечественного АКТИВ получены схожие данные в отношении распространенности ожирения (38,1%), а наиболее частым сочетанием двух заболеваний в анамнезе у более чем 4700 госпитализированных пациентов с COVID-19 оказалось сочетание АГ и ожирения [166].

В работе Y. Huang с соавт. было показано, что ожирение ухудшает течение COVID-19 в связи с увеличением риска госпитализаций, перевода в отделение интенсивной терапии, проведения инвазивной вентиляции легких, а также риска летального исхода. Авторы пришли к выводу, что избыточная масса тела, по-видимому, связана с тяжелыми исходами COVID-19 [174]. У пациентов с ожирением отмечается более высокий риск летального исхода не только в остром, но и в постковидном периоде. По мнению ряда исследователей [175] нормализация массы тела должна стать одной из приоритетных задач здравоохранения в плане снижения случаев тяжелого течения COVID-19 и развития дальнейших осложнений.

У всех пациентов с COVID-19, включенных в настоящее исследование, результаты ТШХ показали значимое увеличение ЧСС после нагрузки, усиление выраженности одышки и усталости, тогда как величина SpO₂ существенно не изменялась. При этом у пациентов с ССЗ, в отличие от пациентов без ССЗ, был

ожидаемо выявлен меньший показатель пройденной дистанции, более низкие значения величины SpO_2 до и после ТШХ, большая выраженность одышки после ТШХ, а также меньший прирост значений ЧСС (что, скорее всего, связано с терапией бета-блокаторами у части пациентов). Между пациентами с наличием и отсутствием ССЗ не было различий по величине прироста SpO_2 , однако отрицательное значение 25-го перцентиля этого показателя у пациентов с ССЗ указывают на то, что при проведении ТШХ как минимум у четверти из них сатурация снизилась.

Следует отметить, что усредненный показатель пройденной дистанции ТШХ (460 м у пациентов с ССЗ и 500 м в группе без ССЗ) соответствовал таковому (460 м) у пациентов через 2 и более месяцев после COVID-19 в исследовании L. Townsend et al. [176], при этом авторы не обнаружили зависимости показателей физической работоспособности и выраженности респираторных жалоб на отдаленном этапе от исходной тяжести новой коронавирусной инфекции, что, по их мнению, подчеркивает мультифакторную природу постковидного синдрома.

Все показатели общего анализа крови у обследованной выборки, в том числе при раздельном анализе групп с и без ССЗ, находились в пределах нормативных показателей, при этом в группе пациентов с ССЗ были выше показатели лейкоцитов и нейтрофилов.

Постковидный синдром характеризуется не только многочисленными и устойчивыми клиническими симптомами, но и изменением большого числа биомаркеров крови.

Важным результатом настоящего исследования явилось выявление на отдаленном этапе после COVID-19 повышенных уровней NT-proBNP (у трети пациентов обследованной выборки), вч-СРБ (у 16,4%), Д-димера (у 15,1%) и тропонина I (у 6,6%).

Особо следует выделить показатели NT-proBNP. Они были закономерно выше в группе пациентов с ССЗ (102,3 против 41,4 пг/мл; $p < 0,001$). При этом стоит отметить, что, хотя доля пациентов с ХСН в первой группе составляла 12,4%, повышенные уровни NT-proBNP отмечались у 39,9% пациентов с ССЗ, что может

указывать на наличие скрытой сердечной недостаточности. Кроме того, повышенные уровни NT-proBNP выявлены у каждого десятого пациента в группе без ССЗ.

N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона В-типа является количественным биомаркером миокардиального стресса и сердечной недостаточности, который часто повышается у пациентов с тяжелыми инфекциями, в том числе респираторного характера. У пациентов с постковидным синдромом он может отражать, как изменения, связанные с имеющимся ССЗ, так и гемодинамический стресс, вызванный COVID-19. В некоторой степени он может коррелировать с гемодинамическим стрессом правого желудочка сердца [177].

У пациентов с ССЗ оказались выше уровни глюкозы, ЛДГ и ниже – СКФ, а также имела тенденция к более высокому уровню вч-СРБ, при этом повышенные уровни вч-СРБ (>5 мг/л) имели место почти у каждого пятого ранее госпитализированного пациента (16% в группе с ССЗ и 18% без ССЗ).

Повышенные уровни СРБ, NT-proBNP, тропонина Т, сердечной фракции креатинкиназы через в среднем 2 месяца после COVID-19 обнаружили M. Gul и соавт. [178]. А по данным С. Sabanoglu и соавт. повышенные уровни высокочувствительного тропонина и NT-proBNP ассоциированы с более высоким уровнем годичной смертности после COVID-19 [179].

В проведенной работе у пациентов с ССЗ в 8,6% случаев отмечалось повышение уровня тропонина I, в то время как у пациентов без ССЗ повышения уровня сердечных тропонина не отмечалось. Согласно позиции Европейского общества кардиологов, небольшое повышение (менее чем в 2-3 раза выше верхней границы нормы) уровня сердечных тропонинов у пациентов с COVID-19, особенно пожилого возраста, может быть следствием имевшегося в анамнезе ССЗ, острого повреждения кардиомиоцитов во время активной фазы инфекции и их сочетания [180]. По данным А. Lala и соавт. даже небольшое повышение уровня тропонина I ($>0,03$ – $0,09$ нг/мл) коррелирует с более высокой смертностью у пациентов с COVID-19. Авторы пришли к выводу, что чем выше повышение уровня тропонинов, тем выше риск смертельных исходов [181]. Механизмы

повреждающего воздействия новой коронавирусной инфекции на ССС до конца не изучены. Считается, что в основе такого повреждения лежит прямое воздействие вируса на кардиомиоциты, активация системного воспаления, окислительный стресс и др. [10, 182].

Одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатий. В нашей работе у пациентов с ССЗ частота повышения уровня Д-димера на отдаленном этапе после COVID-19 была в 2,9 раза выше по сравнению с пациентами без ССЗ. Показано, что у пациентов с COVID-19 в связи с активацией коагуляции повышается риск развития тромбозов и тромбозэмболических осложнений. Повышенный уровень Д-димера может отражать диссеминированную внутриваскулярную коагуляцию, вызванную инфекцией [180]. В исследовании F. Zhou и соавт. установлено, что у пациентов с COVID-19 концентрация Д-димера $> 1,0$ мг/л повышает риск летального исхода в 18,4 раза [183].

На отдаленном этапе у пациентов с ССЗ регистрировался более низкий уровень ХС ЛНП по сравнению с пациентами без ССЗ. Более низкая концентрация ХС ЛНП у пациентов с ССЗ, очевидно, была обусловлена приемом гиполипидемической терапии. При этом установлены крайне низкие показатели достижения целевых уровней ХС ЛНП, как у пациентов с ССЗ (6,7%), так и без ССЗ (6,0%). Возможно, такие низкие показатели достижения целевых уровней ХС ЛНП были связаны с эпидемическими ограничениями, затруднявшими реализацию качественного диспансерного наблюдения пациентов. Многие пациенты избегали посещения как медицинских учреждений и аптек.

«В обзорной статье M.S. Ramadan и соавт. приводят анализ девяти исследований, в которых сообщалось о результатах ЭКГ, общее количество участников составило 828 человек (678 пациентов и 150 человек в контрольной группе). Из 678 пациентов у 26 человек (4%) были выявлены изменения сегмента ST (включая элевацию и депрессию), у 26 человек (4%) – блокада правой ножки пучка Гиса и у 2 человек (0,03%) регистрировалась синусовая тахикардия [184]» [165].

В проведенной работе у пациентов COVID-19 ЧСС в среднем по группе составила 68 ударов, в 11,8% случаев отмечались НРС. У пациентов с ССЗ достоверно чаще отмечались ЭКГ-признаки смещения сегмента ST и имелась тенденция к более частому выявлению удлинения интервала PQ. По остальным ЭКГ-параметрам статистически значимых различий между двумя исследуемыми группами выявлено не было.

В связи с тем, что жалобы на перебои в работе сердца отмечались у более чем 8% наших пациентов, проводилось ХМ ЭКГ, однако оно выполнялось пациентам, которым ранее в остром периоде проводилось данное исследование, а также при наличии жалоб на нарушения ритма сердца в постковидном периоде. Наиболее частыми нарушениями ритма по данным ХМ ЭКГ на отдаленном этапе были пробежки наджелудочковой тахикардии и политопная желудочковая экстрасистолия.

«Влияние COVID-19 на возникновение нарушений ритма сердца изучалось во многих исследованиях. Анализ данных ХМ ЭКГ в отдаленном периоде показал, что у пациентов в постковидный период чаще регистрировалась экстрасистолия (суправентрикулярная и желудочковая), пробежки тахикардии [185-186].

По данным опубликованного в феврале 2022 г. анализа кардиоваскулярных событий через 1 год после перенесенной инфекции у 153 760 пациентов, по сравнению с аналогичными пациентами без анамнеза COVID-19, выявлен повышенный риск ФП (ОР 1,71) и других нарушений сердечного ритма [112].

В исследовании, проведенном в Италии, в котором приняли участие 696 пациентов с перенесенной COVID-19, продемонстрировано значительное увеличение бремени желудочковых нарушений ритма у пациентов. Исследователи связывают эти изменения со снижением физической активности пациентов и снижением вариабельности сердечного ритма [187].

В другом многоцентровом исследовании с участием 204 пациентов, перенесших COVID-19, через 3 месяца после выздоровления также сообщается о более высокой частоте развития желудочковых нарушений ритма у пациентов по

сравнению с контрольной группой лиц, не болевших COVID-19 (27% пациентов имели нарушение ритма сердца) [188-189]» [165].

По данным эхокардиографии в отдаленном периоде после перенесенной COVID-19 систолическая функция ЛЖ по показателю ФВ ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений и составила 60% в обеих исследуемых группах. На отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ отмечались относительно более высокие значения СДЛА и в 2 раза чаще выявлялась диастолическая дисфункция ЛЖ (83,0% против 40,8%; $p < 0,001$). При этом важно отметить, что если в группе ССЗ диастолическая дисфункция ЛЖ может рассматриваться как следствие имеющихся у пациентов сердечных заболеваний, то у пациентов без ССЗ диастолическая дисфункция ЛЖ, выявленная в 40,8% случаев, вероятно, является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Чаще всего регистрировался первый тип нарушения диастолической функции, либо нарушение диастолической функции по данным тканевой миокардиальной доплерграфии (ТМД). Данные различия между группами пациентов, возможно, связаны с наличием АГ у подавляющего числа (93,6%) пациентов с ССЗ. Установлена причинно-следственная связь между развитием АГ и ремоделированием ЛЖ [190]. У пациентов с АГ в связи с увеличенной постнагрузкой уже на начальных стадиях заболевания регистрируются нарушения диастолической функции ЛЖ. У таких пациентов при эхокардиографическом исследовании наиболее часто отмечается нарушение диастолической функции по 1 типу, в то время как остальные параметры структурного-функционального состояния сердца находятся в пределах нормы [191]. Гемодинамически значимые клапанные регургитации встречались в 0,9% случаев для аортального клапана и 1,4% для митрального клапана. Значимого стеноза митрального клапана по данным ЭХО-КГ выявлено не было, а стеноз аортального клапана был выявлен у 3 пациентов (1,4% случаев).

В настоящем исследовании также было выявлено, что у пациентов с ССЗ частота повышения уровня NT-proBNP была выше в 4 раза по сравнению с пациентами без ССЗ. Установлено, что натрийуретические пептиды секретируются

при перегрузке камер сердца объемом [192]. Возможно, у пациентов с одышкой, повышенным уровнем NT-proBNP и нарушением диастолической функции, но в то же время с ФВ ЛЖ в пределах нормальных показателей, имеет место развитие ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ.

В работе Katsoularis и соавт. показано, что COVID-19 является независимым фактором риска тромбоза вен нижних конечностей. Авторами также сделано предположение, что в течение трех месяцев после выздоровления сохраняется высокий риск тромбообразования [193]. В то же время следует подчеркнуть, что случаи тромбоза глубоких вен, возникающие после выздоровления от COVID-19, наряду со стойким повышением уровня Д-димера, регистрировались редко [194-196]. В нашем исследовании на отдаленном этапе после COVID-19 изменения вен нижних конечностей были выявлены у 4 пациентов группы ССЗ и 1 пациента – группы сравнения.

«Золотым стандартом» диагностики поражения легочной ткани при COVID-19 является КТ грудной клетки [197-198]. Общая сумма баллов по КТ варьировала от 8 до 44 в остром периоде и от 0 до 22 – на отдаленном этапе после COVID-19. По данным КТ в отдаленном периоде у всех пациентов отмечалось уменьшение выраженности консолидаций, ретикулярных изменений, также уменьшение общей суммы баллов. В то же время наблюдалось увеличение выраженности уплотнений и фиброза тканей легких. Пациенты с наличием и отсутствием ССЗ не различались по всем изученным показателям КТ органов грудной клетки как исходно (в остром периоде), так и в динамике (на отдаленном этапе после COVID-19). Фибротические изменения легких на отдаленном этапе по данным компьютерной томографии имеют от 25% до 65% пациентов, перенесших COVID-19 [199].

Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой частоте тревожных расстройств, депрессии, посттравматического стрессового расстройства и других психических нарушений у лиц, переболевших COVID-19 [200, 201]. По данным самого крупного систематического обзора по данной проблеме (с метаанализом данных 143 исследований с участием 7 782 124 пациентов и 132 исследований с участием 9 320 687 пациентов)

распространенность тревожных состояний среди пациентов с постковидным синдромом составляет 23% (95% ДИ 20%-26%; I2 = 99,9), такова же распространенность депрессивных состояний 23% (95% ДМ 20%-26%; I2 = 99,9) [201].

В нашем исследовании установлено, что 22,6% пациентов на отдаленном этапе после COVID-19 имели тревожную симптоматику той или иной степени выраженности, при этом у 13,7% тревожная симптоматика носила субклинический характер, а у 8,9% – клинически значимый. Депрессивная симптоматика присутствовала у 17,9% обследованных пациентов, при этом у 9,9% она была субклинической, а у 8% – клинически значимой. Вопреки ожиданиям, частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах пациентов с ССЗ достоверно не отличалась от таковой в группе пациентов без ССЗ. Кроме того, показатели выявления тревожной и депрессивной симптоматики у пациентов с ССЗ были существенно ниже тех, которые характерны для российских пациентов с ССЗ в ранее проведенных исследованиях [202]. Возможно, сам факт выздоровления и выписки после непростого во всех отношениях пребывания в ковидном госпитале положительно отразилось на психологическом состоянии наших пациентов. В то же время обращает на себя внимание тот факт, что почти две трети пациентов указали на повышенный уровень стресса ($BAШ \geq 5$ баллов), а около трети – на высокий уровень стресса ($BAШ \geq 7$ баллов), причем как в группе пациентов с ССЗ, так и без ССЗ.

Согласно вышеупомянутому мета-анализу N. Seighali и соавт. распространенность нарушений сна в постковидном периоде составляла 45% (95% ДИ 37-53% I2 98,7%) [201]. По нашим данным нарушения сна, выявленные с помощью шкалы PSQI, еще более распространены и имеют место на отдаленном этапе после COVID-19 у более чем 60% из всех обследованных пациентов и каждой из групп сравнения – с и без ССЗ (61% и 68%, соответственно).

В то же время показатели качества жизни по данным европейского опросника качества жизни EQ5D в группе пациентов с ССЗ было существенно хуже – это касается и совокупного балла качества жизни ($p < 0,027$), и его отдельных доменов,

таких как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт.

В систематическом обзоре А. Poudel и соавт. 12 исследований, проведенных в разных странах, по оценке влияния COVID-19 на качества жизни пациентов с использованием валидизированных европейских опросников качества жизни (SF-36, EQ5D, HRQoI) установлено, что новая коронавирусная инфекция оказывает существенное негативное влияние на качество жизни, причем как в острой фазе заболевания, так и на отдаленном этапе, особенно у лиц старших возрастных групп, лиц с низким уровнем образования, пациентов с коморбидными заболеваниями и более тяжелым течением инфекции. Показатели качества жизни пациентов, перенесших COVID-19 зависели и от страны проживания: они были выше в экономически развитых странах [203].

Глобальные данные наглядно свидетельствуют о влиянии COVID-19 на когнитивные функции переболевших людей, причем независимо от тяжести перенесенной инфекции. При этом наиболее часто выявляются такие симптомы, как снижение концентрации внимания, проблемы с памятью (в частности, запоминанием новой информации), выполнением привычных функций [204].

В нашем исследовании снижение когнитивных функций (MoCA <26 баллов) через 3-7 месяцев после COVID-19 выявлено у 38% пациентов как во всей обследованной выборке, так и в каждой из групп сравнения, несмотря на отягощенность первой группы болезнями системы кровообращения и гораздо больший возраст пациентов.

По мнению большинства исследователей, снижение когнитивных функций носит обратимый характер. Однако, согласно метаанализу Q. Han [126], снижение памяти сохранялись у 19% (95% ДИ 7-31), а ухудшение концентрации внимания у 18% (95% ДИ 2-35) пациентов через год и более после перенесенного COVID-19.

Как было сказано выше, отдаленные последствия COVID-19 могут затрагивать не только дыхательную систему, но и ряд других органов и систем, включая ССС. По данным Xie Y. с соавт. в отдаленном периоде (спустя 12 месяцев) после перенесенной COVID-19, отмечается высокий риск развития новых случаев

ССЗ, включая цереброваскулярные заболевания, аритмии, ИБС, перикардит, миокардит, сердечную недостаточность и ТЭЛА [112].

В нашей работе за 3-7 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 в обследованной выборке зафиксированы случаи впервые выявленной АГ: в группе лиц без ССЗ гипертония выявлена впервые у 8 (16%) человек, в группе с ССЗ – у 1 пациента.

Кроме того, за относительно короткий отдаленный период (3-7 месяцев), прошедший после COVID-19, пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение течения своего состояния, послужившего причиной госпитализации каждого десятого пациента (17/10,5%), у 1 пациента отмечено утяжеление течения АГ (увеличение степени АГ), троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда. Кроме того, в группе ССЗ имели место впервые выявленные случаи ИБС (4/2,5%) и ОНМК (1/0,6%), случаи возобновления клиники стенокардии напряжения (6/3,7%), декомпенсации ХСН (10/6,2%), перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную (1/0,6%).

Комбинированная конечная точка 1 (смерть+ госпитализации) имела место у каждого пятого (43/22,9%), а комбинированная конечная точка 2 (смерть + госпитализации + новые случаи ИБС + возобновление клиники стенокардии напряжения + новые случаи и утяжеление АГ + переход пароксизмальной формы ФП в постоянную + дХСН + новые случаи ЧКВ + новые случаи ОНМК) зафиксирована за 3-7 месяцев наблюдения почти у трети (55/29,3%) пациентов в группе ССЗ. Следует отметить, что комбинированная конечная точка 2 выявлена и у 9 (17,6%) пациентов в группе без ССЗ, в основном за счет впервые выявленных случаев АГ.

По данным однофакторного регрессионного анализа наличие ССЗ (учитывались все ССЗ) повышало шансы смерти от всех причин на отдаленном этапе после COVID-19 в 7,9 раз (95% ДИ 1,06-60,26); $p<0,04$), комбинированной конечной точки 1 (смерть + госпитализации) – в 14,8 раз (95% ДИ 1,99–110,50; $p<0,009$), однако при внесении поправки на возраст и пол эти ассоциации утрачивали силу, поскольку возраст был значимо ассоциирован со всеми

неблагоприятными исходами. Проведенный нами анализ показал, что с увеличением возраста на каждый 1 год шансы смерти от всех причин повышались на 11%, госпитализации – на 6%, событий комбинированной конечной точки 1 – на 9%, событий комбинированной конечной точки 2, объединившей все неблагоприятные исходы, – на 7%. Гендерная принадлежность не была ассоциирована с неблагоприятными исходами на отдаленном этапе после COVID-19. Эти данные указывают на необходимость особого внимания к профилактике осложнений у пациентов старших возрастных групп обоего пола, ранее госпитализированных по поводу COVID-19, особенно при у них наличии коморбидных ССЗ.

Учитывая большую научную и практическую значимость влияния на прогноз после перенесенной новой коронавирусной инфекции отдельных ССЗ, был проведен однофакторный анализ. Оказалось, что наличие ИМ в анамнезе до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе после COVID-19 в 3,3 раз (95% ДИ 1,09–10,16; $p=0,034$), шансы комбинированной конечной точки 2 – в 3,1 раза (95% ДИ 1,21–7,94; $p=0,018$), шансы декомпенсации ХСН – в 6,6 раз (95% ДИ 1,53–28,33; $p=0,011$), данные представлены с поправкой на возраст и пол.

Большую значимость в качестве независимого предиктора исходов после новой коронавирусной инфекции имели нарушения ритма. Наличие ФП до госпитализации по поводу COVID-19 повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 5,4 раз (95% ДИ 2,01–14,37; $p=0,001$), шансы комбинированной конечной точки 1 – в 5 раз (95% ДИ 2,16–11,90; $p<0,001$), комбинированной конечной точки 2 – в 5,5 раз (95% ДИ 2,40–12,71; $p<0,001$), декомпенсации ХСН – в 13,6 раз (95% ДИ 2,67–69,25; $p=0,002$), данные представлены с поправкой на возраст и пол.

Еще одним независимым предиктором неблагоприятного прогноза было наличие ХСН до госпитализации по поводу COVID-19, которое повышало шансы умереть на отдаленном этапе в 3,5 раз (95% ДИ 1,15–10,35; $p=0,027$), шансы комбинированной конечной точки 1 – в 4 раза (95% ДИ 1,42–11,37; $p=0,009$), комбинированной конечной точки 2 – в 5 раз (95% ДИ 1,68–14,59; $p=0,004$),

декомпенсации ХСН – в 7,2 раз (95% ДИ 1,38–37,91; $p=0,019$), данные представлены с поправкой на возраст и пол.

Следует обратить особое внимание на результаты многофакторного анализа, который показал, что из всех ССЗ наиболее значимым независимым предиктором неблагоприятных исходов у госпитализированных пациентов с COVID-19 на отдаленном этапе после выписки является ФП, которая увеличивает шансы смерти в 5,4 раз (95% ДИ 1,90-15,38; $p=0,002$), комбинированной конечной точки 1 (смерть+госпитализации) в 4,92 раз (95% ДИ 2,00-12,13; $p=0,001$), декомпенсации ХСН в 16,5 раз (95% ДИ 3,82-70,77; $p<0,001$) и конечной точки 2 в 6 раз (95% ДИ 2,47–14,82; $p<0,001$).

Полученные нами данные согласуются с результатами исследований, проведенных в разных странах и на разных выборках и позволивших прийти к заключению о том, что ССЗ в целом и по отдельности (в частности, ФП) оказывают существенное влияние на прогноз COVID-19, причем как на остром периоде заболевания, так и в отдаленном периоде [205]. Проведенный нами ранее анализ госпитального регистра пациентов COVID-центра ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России показал, что «наличие одного или более ССЗ, а также отдельных нозологий (ФП, ХСН, ИБС, ИМ, НМК в анамнезе) ассоциированы с более высоким риском летальных исходов за период госпитализации по поводу COVID-19 [26]. Данные же, полученные в настоящем исследовании, показывают значимость ССЗ и для отдаленного прогноза пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция COVID-19, потребовавшая госпитализации, оказывает долгосрочные негативные эффекты на общее и сердечно-сосудистое здоровье, а также качество жизни пациентов. Через 3-7 месяцев после COVID более половины пациентов продолжают испытывать большое число клинических симптомов, самыми частыми среди которых являются одышка, слабость/утомляемость, боль/сдавленность в грудной клетке и перебои в работе сердца. Пациенты с ССЗ по сравнению с пациентами без ССЗ испытывают больше ограничений и имеют больше клинических симптомов, в частности, на одышку, в том числе по данным объективного теста mMRC, у них ниже толерантность к физической нагрузке, чаще отмечается превышение референсных значений NT-pro-BNP, Д-димера и тропонина I, у них отмечаются относительно более высокие показатели СДЛА и в 2 раза чаще регистрируется диастолическая дисфункция ЛЖ, кроме того у них ниже как интегральный показатель качества жизни, так и его отдельные домены.

Крайне важно отметить взаимосвязь COVID-19 с развитием и прогрессированием ССЗ. За относительно короткий (3-7 месяцев) отдаленного наблюдения после индексной госпитализации по поводу COVID-19 выявлено 9 новых случаев АГ (8 в группе лиц без ССЗ и 1 в группе ССЗ), новые случаи ИБС, ОНМК, возобновления клиники стенокардии напряжения, случаи дХСН, перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную, кроме того троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда. Проведенный однофакторный регрессионный анализ позволил выявить ССЗ, которые ассоциированы с очень высоким риском осложнений и смертельных исходов – это ИМ, ХСН и ФП. Проведенный многофакторный регрессионный анализ показал, что самым значимым независимым предиктором неблагоприятного прогноза у лиц, госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции, является наличие ФП на момент госпитализации.

Результаты настоящего исследования указывают на то, что на риск неблагоприятных исходов на отдаленном этапе после COVID-19 оказывает влияние

степень тяжести некоторых ССЗ, таких как АГ, ФП и ХСН в анамнезе, с увеличением степени тяжести которых возрастает риск неблагоприятных событий (с учетом корректировки по возрасту и полу).

Обращает на себя внимание очень низкий уровень достижения целевых уровней липидов у пациентов группы ССЗ и их низкая приверженность к лечению, вероятно, обусловленная эпидемическими ограничениями и снижением качества диспансерного наблюдения, а также страхом пациентов посещать медицинские учреждения и аптеки.

Полученные данные позволяют констатировать, что пациенты с ССЗ, перенесшие новую коронавирусную инфекцию COVID-19, должны относиться к группе лиц, требующих особого внимания медицинских работников, у которой необходимо проводить активные мероприятия по вторичной профилактике, с учетом полученных данных, как в отношении контроля клиническо-инструментальных показателей, так и лечения, и реабилитации.

ВЫВОДЫ

1. В перечень четырех наиболее частых клинических симптомов на отдаленном этапе после COVID-19 вошли одышка (33%), слабость/утомляемость (27,4%), боль/сдавленность в грудной клетке (11,3%) и перебои в работе сердца (8,5%). Пациенты с ССЗ значительно чаще отмечали одышку (37% против 20%; $p=0,025$), что подтверждалось данными опросника mMRC (63% против 46%; $p=0,033$). Однако достоверных различий между пациентами с и без ССЗ по остальным клиническим симптомам, часть из которых носит псевдокардиальный характер, не установлено, что может затруднять проведение диагностических и лечебных мероприятий.

2. Пациенты с ССЗ показали более низкую толерантность к физической нагрузке по результатам ТШХ (460 м против 500 м; $p < 0,001$), у них ниже величина SpO_2 до и после ТШХ, больше выраженность одышки после ТШХ и меньше прирост значений ЧСС.

3. За 3-7 месяцев после перенесенного COVID-19 в обследованной выборке зафиксированы случаи впервые выявленной АГ: в группе лиц без ССЗ у 8 (16%), в группе с ССЗ – у 1 (0,6%) пациента. Пациенты группы ССЗ отметили отчетливое ухудшение своего состояния, послужившее причиной госпитализации каждого десятого пациента (17/10,5%), установлено увеличение степени АГ (1/0,6%), декомпенсации ХСН (10/6,2%), переход пароксизмальной формы ФП в постоянную (1/0,6%), выявлены новые случаи ИБС (4/2,5%), ОНМК (1/0,6%), возобновление клиники стенокардии напряжения (6/3,7%), троим пациентам понадобилась реваскуляризация миокарда.

4. По данным ЭХО-КГ на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ отмечаются относительно более высокие значения СДЛА (27 против 25 мм рт. ст., $p=0,005$) и в 2 раза чаще (83,0% против 40,8%, $p < 0,001$) выявляется диастолическая дисфункция ЛЖ. При этом диастолическая дисфункция ЛЖ, выявленная у 40,8% пациентов без ССЗ, очевидно, является следствием перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19.

5. У пациентов с ССЗ в сравнении с лицами без ССЗ на отдаленном этапе

после COVID-19 чаще отмечалось превышение референсных значений Д-димера (17,8% против 6,1%, $p=0,045$), тропонина I (8,6% против 0%, $p=0,044$) и NT-pro-BNP (39,9% против 10%, $p<0,001$). Хотя ХСН отмечалась только у 12,4%, повышенные уровни NT-proBNP выявлены у 39,9% пациентов с ССЗ, что может указывать на наличие скрытой сердечной недостаточности, особенно с учетом выявления диастолической дисфункции ЛЖ у 83% пациентов этой группы.

6. У пациентов с ССЗ в сравнении с пациентами без ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 чаще выявлялись ЭКГ-признаки смещения сегмента ST (18,5% против 6%, $p=0,033$). Значимых различий между сравниваемыми группами по данным спирометрии и КТ грудной клетки не обнаружено.

7. Когнитивные нарушения (MoCA <26 баллов) выявлены у 38% пациентов с и без ССЗ, нарушения сна по опроснику PSQI – у более 60% пациентов, без различий между группами.

8. На повышенный уровень стресса (ВАШ ≥ 5 баллов) указали 57%, на высокий уровень стресса (ВАШ ≥ 7 баллов) – 29% пациентов, без различий между группами с и без ССЗ. Тревожная симптоматика выявлена у 22,6% (13,7% субклиническая и 8,9% клинически значимая), депрессивная симптоматика – у 17,9% пациентов (9,9% субклиническая и 8% клинически значимая). Частота выявления тревожной и депрессивной симптоматики в группах пациентов с и без ССЗ достоверно не отличалась. В то же время показатели качества жизни в группе пациентов с ССЗ были существенно хуже – это касается и совокупного балла качества жизни EQ5D ($p=0,027$), и его отдельных доменов, таких как подвижность, уход за собой, повседневная деятельность, боль/дискомфорт.

9. По данным однофакторного регрессионного анализа исходное наличие любых ССЗ ассоциировано с неблагоприятными исходами через 3-7 месяцев после COVID-19. Однако ассоциации были возраст-ассоциированными. В то же время ИМ, ФП и ХСН в анамнезе явились независимыми предикторами неблагоприятных исходов на отдаленном этапе – ИМ: смерть (ОШ 3,33; $p=0,03$); комбинированная конечная точка 2 (ОШ 3,10; $p=0,018$); ФП: смерть (ОШ 5,38; $p=0,001$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 5,07; $p<0,001$); комбинированная

конечная точка 2 (ОШ 5,52; $p < 0,001$); дХСН: смерть (ОШ 3,45; $p = 0,027$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 4,02; $p = 0,009$); комбинированная конечная точка 2 (ОШ 4,96; $p = 0,004$). Значения даны с корректировкой по возрасту и полу.

10. По данным многофакторного регрессионного анализа, наиболее неблагоприятным ССЗ в отношении прогноза на отдаленном этапе после COVID-19 является ФП, которая является независимым предиктором таких неблагоприятных исходов, как смерть от всех причин (ОШ 5,41; $p = 0,002$), комбинированная конечная точка 1 (ОШ 4,92; $p = 0,001$), комбинированная конечная точка 2 (ОШ 6,05; $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Любые инфекционные заболевания, вызывая быстрое распространение, создают большое напряжение для систем здравоохранения и общества в целом. В этой связи важно определить те категории пациентов, которые нуждаются в приоритетном внимании для предотвращения опасных для жизни последствий.

Результаты проведенного исследования целесообразно учитывать при оказании медицинской помощи пациентам с ССЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

1. В связи с тем, что пациенты с ССЗ на отдаленном этапе после госпитализации по поводу COVID-19 отмечают больше клинических жалоб, в частности, на одышку, имеют сниженную толерантность к физической нагрузке, диастолическую дисфункцию миокарда по данным ЭХО-КГ (более чем в 80% случаев), а также повышенный уровень NT-pro-BNP (почти в 40% случаев), необходимо рекомендовать проведение скрининга с целью выявления сердечной недостаточности у данной категории пациентов и выбора соответствующей лечебной тактики.

2. Следует учитывать вероятность сохранения повышенных уровней неспецифических маркеров воспаления (вч-СРБ, ЛДГ), маркеров повреждения миокарда (тропонина I) и маркеров тромбообразования (Д-димер) на отдаленном этапе после COVID-19 у пациентов с ССЗ, что важно при проведении дифференциальной диагностики и принятии клинических решений.

3. В связи с тем, что по данным регрессионного анализа пациенты с ИМ, ФП, ХСН имели существенно худший отдаленный прогноз после COVID-19, этим категориям пациентов необходимо уделять особое внимание в рамках диспансерного наблюдения, особенно с учетом выявленных очень низких показателей достижения целевых уровней липидов и низких показателей приверженности к лечению.

4. В связи с большим числом клинических симптомов, худшими функциональными показателями в сравнении с пациентами без ССЗ, более

низкими показателями качества жизни, пациенты перенесшие COVID-19 и имеющие ССЗ нуждаются в направлении на программы реабилитации.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19 – COronaVirus Disease 2019

SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

CCL; CXCL – хемокины

EQ-5D (European Quality of Life Questionnaire) – Европейский опросник оценки качества жизни

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – Госпитальная шкала тревоги и депрессии

ИЛ – интерлейкин

mMRC (Modified Medical Research council dyspnea Scale) – Шкала выраженности одышки

MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций

NET – нетоз

NLRP3 – криопирин

NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа

NYHA (New-York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – Питтсбургский опросник индекса качества сна

RANTES – регулируемые и нормальные Т-клетки, экспрессируемые и секретируемые

SARS – острый респираторный дистресс-синдром

Th – Т-хелперы

TMPRSS2 – трансмембранная сериновая протеаза 2-го типа

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

БАК – биохимический анализ крови

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВТЭ – венозные тромбозы

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ДАП – диффузное альвеолярное повреждение

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

ИТ – индекс тяжести

ИФН – интерфероны

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛЖ – левый желудочек

МРТ - магнитно-резонансная томография

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ОАК – общий (клинический) анализ крови

ОРДС – острый респираторный дистресс синдром

ПТФС – посттромбофлебитический синдром

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССС – сердечно-сосудистая система

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

ФВ – фракция выброса

ФВД – функция внешнего дыхания

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

дХСН – декомпенсация хронической сердечной недостаточности

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХО-КГ – эхокардиография

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Карта телефонного обзвона «COVID-19 – отдаленное наблюдение»

ID пациента _____
 Пациент (ФИО полностью) _____
 Телефон _____
 Почта _____
 Дата поступления _____ Дата выписки _____
 Отделение _____
 Дата телефонного контакта _____

РЕЗУЛЬТАТЫ ТЕЛЕФОННОГО КОНТАКТА

Желаемая дата обследования _____
 Уточненная дата обследования _____
 Отказ от обследования _____
 Причина отказа _____

В случае отказа от участия в программе

Жизненный статус пациента за период наблюдения (с момента выписки до телефонного контакта) _____
 Отмечает ли пациент существенное ухудшение самочувствия после перенесенного COVID-19?
 Нет ☐ Да ☐
 Если ДА, то укажите подробнее _____

Произошло ли с пациентом какое-либо осложнение/событие? Нет ☐ Да ☐
 Если ДА, то укажите подробнее _____

Госпитализации? Нет ☐ Да ☐
 Если ДА, то укажите подробнее _____

В случае смерти пациента

Дата смерти _____
 Причина смерти _____

Приложение 2

Модифицированный опросник Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)

Степень	Тяжесть	Описание	Варианты ответов
0	Нет	Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке	Да, Нет
1	Легкая	Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности или поднимаюсь по пологому холму	Да, Нет
2	Средняя	Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее, чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание, когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе	Да, Нет
3	Тяжелая	Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м, или после нескольких минут ходьбы по ровной местности	Да, Нет
4	Очень тяжелая	У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому, или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь	Да, Нет

Приложение 3

ТЕСТ С 6-ТИ МИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ

Дата заполнения _____ ID _____
 ФИО _____

	До начала теста	В конце теста
АД, мм рт.ст.		
ЧСС, уд/мин		
Сатурация O ₂ , %		
Выраженность одышки по шкале Борга, баллы		
Усталость по шкале Борга, баллы		
Дистанция, метры		

Наблюдались ли у пациента какие-либо из следующих симптомов по окончании теста?

- ☐ Стенокардия
- ☐ Боль в области бедер
- ☐ Боль в голени
- ☐ Головокружение
- ☐ Боль в ногах
- ☐ Без симптомов

Во время проведения теста пациент останавливался или приостанавливался?

- ☐ Нет
- ☐ Да

Пользовался ли пациент вспомогательными средствами для прохождения теста?

- ☐ Нет
- ☐ Да

Врач _____

Приложение 4

**Оценка степени поражения легких по данным КТ
в острую фазу заболевания и при контрольном исследовании**
КТ исследование в острую стадию заболевания (дата)

Исследование в структуре средне-заболевания (дата)						
	Прав верхняя	Прав средняя	Прав нижняя	Лев верхняя	Лев нижняя	Сумма
«Матовое стекло»						
Консолидация						
Линейные и мелкоочаговые уплотнения						
Ретикулярные изменения						
Выпот плевральный	Правое легкое			Левое легкое		
Фиброз						
Итого						

Отсроченное КТ исследование (дата)

Степень выраженности изменений (data)						
	Прав верхняя	Прав средняя	Прав нижняя	Лев верхняя	Лев нижняя	Сумма
«Матовое стекло»						
Консолидация						
Линейные и мелкоочаговые уплотнения						
Ретикулярные изменения						
Выпот плевральный	Правое легкое			Левое легкое		
Фиброз						
Итого						

Приложение 4 (продолжение)

Критерии оценки степени поражения легких по КТ:

1. «Матовое стекло» оценивается визуально по шкале CT-index: 0-5 баллов в зависимости от объема поражения легочной ткани в каждой доле:

- 0 - нет,
- 1 – до 5%,
- 2 – 6-25%,
- 3 – 26-50%,
- 4 – 51-75%,
- 5 – больше 75%

Суммарно: **0-25 баллов.**

2. Консолидация оценивается по наличию и количеству:

- 0 – нет, 1 – единичные, 2 – умеренные, 3 – множественные

Суммарно: **0-15 баллов.**

3. Уплотнения оцениваются по наличию и количеству:

- 0 – нет, 1 – единичные, 2 – умеренные, 3 – множественные

Суммарно: **0-15 баллов.**

4. Ретикулярные изменения оцениваются по наличию и количеству:

- 0 – нет, 1 – единичные, 2 – умеренные, 3 – множественные

Суммарно: **0-15 баллов.**

5. Выпот оценивается по наличию и выраженности:

- 0 – нет, 1 – незначительный, 2 – умеренный, 3 – выраженный

Суммарно: **0-6 баллов.**

6. Фиброз оценивается по степени выраженности и распространенности в каждой доле:

- 0 – нет, 1 – незначительный, 2 – умеренный, 3 – выраженный

Суммарно: **0-15 баллов.**

Приложение 5

Шкала комплаентности Мориски-Грин, версия из 4 вопросов - MMAS 4

1.	Вы когда-нибудь забывали принять препараты?	Да	Нет
2.	Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств?	Да	Нет
3.	Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?	Да	Нет
4.	Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли Вы следующий прием?	Да	Нет

Приложение 6

Монреальская шкала оценки
когнитивных функций

ИМЯ:

Образование:

Дата рождения:

Пол:

ДАТА:

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ		
				[] [] [] Контур Цифры Стрелки		___/5		
НАЗЫВАНИЕ						___/3		
ПАМЯТЬ	Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.					нет баллов		
	ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ			
	Попытка 1							
	Попытка 2							
ВНИМАНИЕ	Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [] 7 4 2					___/2		
	Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [] ФБАВМНААЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ					___/1		
	Серийное вычитание по 7 из 100. [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.					___/3		
РЕЧЬ	Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. []					___/2		
	Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [] ____ (N ≥ 11 слов)					___/1		
АБСТРАКЦИЯ	Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [] поезд - велосипед [] часы - линейка					___/2		
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ	Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	ЛИЦО []	БАРХАТ []	ЦЕРКОВЬ []	ФИАЛКА []	КРАСНЫЙ []	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ	___/5
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ	Подсказка категории							
	Множественный выбор							
ОРИЕНТАЦИЯ	[] Дата [] Месяц [] Год [] День недели [] Место [] Город					___/6		

Приложение 7

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

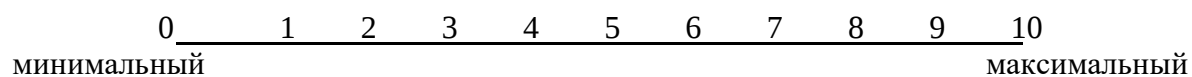
(Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS))

Данный вопросник поможет нам оценить Ваше состояние. Внимательно прочитав каждое утверждение, отметьте на бланке тот ответ, который наиболее соответствует Вашему состоянию в течение последней недели. Не задумывайтесь долго над ответом: обычно первая реакция является наиболее верной.

1 Т. Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ 3 ☐ Все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Время от времени 0 ☐ Совсем не испытываю	1 Д. МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО 3 ☐ Практически все время 2 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 0 ☐ Совсем нет
2 Т. Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ 0 ☐ Совсем не испытываю 1 ☐ Иногда 2 ☐ Часто 3 ☐ Очень часто	2 Д. ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО 0 ☐ Определенно это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 3 ☐ Это совсем не так
3 Т. Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ 3 ☐ Определенно это так, и страх очень сильный 2 ☐ Да, это так, но страх не очень сильный 1 ☐ Иногда, но это меня не беспокоит 0 ☐ Совсем не испытываю	3 Д. Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ 3 ☐ Определенно это так 2 ☐ Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 ☐ Может быть, я стал меньше уделять этому внимания 0 ☐ Я слежу за собой так же, как и раньше
4 Т. Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ 3 ☐ Определенно это так 2 ☐ Наверное, это так 1 ☐ Лишь в некоторой степени это так 0 ☐ Совсем не испытываю	4 Д. Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ 0 ☐ Определенно это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь в очень малой степени это так 3 ☐ Совсем не способен
5 Т. БЕСПОКОИНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ 3 ☐ Постоянно 2 ☐ Большую часть времени 1 ☐ Время от времени и не так часто 0 ☐ Только иногда	5 Д. Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВЛЕТВОРЕНИЯ 0 ☐ Точно также, как и обычно 1 ☐ Да, но не в той степени, как раньше 2 ☐ Значительно меньше, чем обычно 3 ☐ Совсем так не считаю
6 Т. У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ 3 ☐ Очень часто 2 ☐ Довольно часто 1 ☐ Не так уж часто 0 ☐ Совсем не бывает	6 Д. Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ 3 ☐ Совсем не испытываю 2 ☐ Очень редко 1 ☐ Иногда 0 ☐ Практически все время
7 Т. Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ 0 ☐ Определенно это так 1 ☐ Наверное, это так 2 ☐ Лишь изредка это так 3 ☐ Совсем не могу	7 Д. Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ 0 ☐ Часто 1 ☐ Иногда 2 ☐ Редко 3 ☐ Очень редко

Сумма баллов по шкале Т _____

Сумма баллов по шкале Д _____



Приложение 9

Европейский опросник оценки качества жизни EQ-5D
(European Quality of Life Questionnaire)ФИО _____ Дата _____
заполнения _____

Отметьте галочкой **ОДИН** квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите такие ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на **СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**.

ПОДВИЖНОСТЬ

- ☐ Я не испытываю трудностей при ходьбе
- ☐ Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
- ☐ Я прикован (-а) к постели

УХОД ЗА СОБОЙ

- ☐ Я не испытываю трудностей при уходе за собой
- ☐ Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием
- ☐ Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться

ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)

- ☐ Я не испытываю трудностей в моей привычной повседневной деятельности
- ☐ Я испытываю некоторые трудности в моей привычной повседневной деятельности
- ☐ Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью

БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ

- ☐ Я не испытываю боли или дискомфорта
- ☐ Я испытываю умеренную боль или дискомфорт
- ☐ Я испытываю крайне сильную боль или дискомфорт

ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ

- ☐ Я не испытываю тревоги или депрессии
- ☐ Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
- ☐ Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию

Приложение 9 (продолжение)

ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА (EQ-VAS)

Наилучшее состояние здоровья,
которое можно себе представить

- Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.

- Перед Вами шкала от 0 до 100.

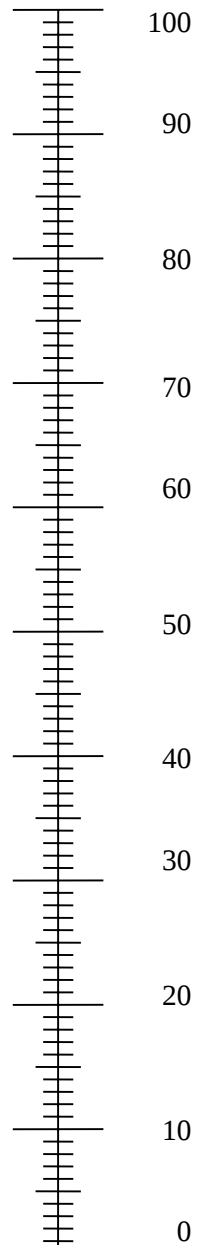
100 – наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить.

0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.

- Поставьте крестик “X” на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

**СОСТОЯНИЕ
ВАШЕГО
ЗДОРОВЬЯ
СЕГОДНЯ =**



Наихудшее состояние здоровья,
которое можно себе представить

Приложение 10

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя _____ Фамилия _____

Дата _____ Дата рождения _____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____

2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?

КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____

3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?

ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____

4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).

КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...**(а) не могли уснуть в течение 30 минут**

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____**Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?**

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

Приложение 10 (продолжение)

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	☐
Достаточно хорошее	☐
Скорее плохое	☐
Очень плохое	☐

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	☐
Лишь чуть-чуть сложно	☐
Несколько сложно	☐
Очень сложно	☐

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	☐
Партнер /сосед живут в другой комнате	☐
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	☐
Делим одну постель (с партнером)	☐

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...

(а) Громкий храп.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца ☐	Менее, чем один раз в неделю ☐	Один или два раза в неделю ☐	Три или более раз в неделю ☐
--	---	---	---

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шляхто Е.В. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, Г.П. Арутюнов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – №3. – С. 3801.
2. Ghebreyesus T.A. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. / T.A. Ghebreyesus // 2020. – Текст: электронный. URL: <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. – 2023. – Текст: электронный. URL: <http://covid19.who.int> last accessed June 21, 2023.
4. Guan W.J. China medical treatment expert group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. / W.J. Guan, Z.Y. Ni, Y. Hu, et al. // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 382. – №18. – P. 1708–1720.
5. Hughes S. COVID-19: AHA Guidance on Hypertension, Latest on Angiotensin Link [cited 2020 April 01]. / S. Hughes // 2020. – Текст: электронный. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/927952>.
6. Xu J. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. / J. Xu, W. Xiao, X. Liang, et al. // BMC Public Health. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 1533.
7. Авдеев С.Н. Временные методические рекомендации "Профилактика диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 17. 14.12.2022" утверждена Минздравом России. / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. // 2022. – Текст: электронный. https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/061/252/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V17.pdf.

8. Azarkish M. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. / M. Azarkish, V. Laleh Far, M. Eslami, R. Mollazadeh // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – №22. – P. 2131.
9. Inciardi R.M. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. / R.M. Inciardi, M. Adamo, L. Lupi, et al. // *Eur Heart J.* – 2020. – Vol. 41. – №19. – P. 1821–1829.
10. Guo T. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). / T. Guo, Y. Fan, M. Chen, et al. // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – №7. – P. 811–818.
11. Wu D. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. / D. Wu, X.O. Yang // *J Microbiol Immunol Infect.* – 2020. – Vol. 53. – №3. – P. 368–370.
12. Zhang H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. / H. Zhang, J.M. Penninger, Y. Li, et al. // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46. – №4. – P. 586–590.
13. Basu-Ray I. Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19). / I. Basu-Ray, N.K. Almaddah, A. Adeboye, M.P. Soos // [Updated 2020 Apr 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2020. – Текст: электронный. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152>.
14. Connors J.M. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. / J.M. Connors, J.H. Levy // *Blood.* – 2020. – Vol. 135. – №23. – P. 2033–2040.
15. Puntmann V.O. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). / V.O. Puntmann, M.L. Carerj, I. Wieters, et al. // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – №11. – P. 1265–1273.
16. Inciardi R.M. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). / R.M. Inciardi, L. Lupi, G. Zacccone, et al. // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – №7. – P. 819–824.

17. Zheng Y.Y. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. / Y.Y. Zheng, Y.T. Ma, J.Y. Zhang, X. Xie // *Nat Rev Cardiol*. – 2020. – Vol. 17. – №5. – P. 259–260.
18. Deng J. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. / J. Deng, F. Zhou, W. Hou, et al. // *Ann N Y Acad Sci*. – 2021. – Vol. 1486. – №1. – P. 90–111.
19. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovascular Research*. – 2021. – Vol. 117. – №14. – P. 2705–2729.
20. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2—care pathways, treatment, and follow-up. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. – 2022. Vol. 43. – №11. – P. 1059–1103.
21. Драпкина О.М. (Методическое пособие по проведению профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения, углубленной диспансеризации для граждан, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Версия 1 (13.04.2022)). / О.М. Драпкина, Л.Ю. Дроздова, Е.Г. Камкин и др. // М.: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. – 2022. – 97 с.
22. Rando H.M. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. / H.M. Rando, T.D. Bennett, J.B. Byrd, et al. // *medRxiv [Preprint]*. – 2021. – Vol. 03. – № 20. – P. 21253896.
23. Иванова Г.Е. «Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 3 (01.11.2022)» (утверждены Минздравом России) [цитировано 01.11.2022]. / Г.Е. Иванова, Т.В. Адашева, Г.П. Арутюнов и др. // 2022. – Текст: электронный. –

URL: https://mnpcbt.ru/media/covid/files/01.11.2022_-_%D0%92%D1%80%D0%B5%D0%BC%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B5_%D0%9C%D0%A0_%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D0%B7%D0%B4%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B0_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B8_%D0%9C%D0%B5%D0%B4%D0%B8%D1%86%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%B0%D1%8F_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D1%80%D0%B8_COVI_eRlHfsy.pdf

24. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. / C. Huang, Y. Wang, X. Li, et al. // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – №10223. – P. 497–506.

25. Wu Z. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – №13. – P. 1239–1242.

26. Погосова Н.В. Связь сердечно-сосудистых заболеваний с госпитальной летальностью при COVID-19. / Н.В. Погосова, М.В. Ежов, И.В. Баринова, А.К. Аушева, Д.Т. Кучиев, и др. // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – №10. – С. 63-71.

27. Li B. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. / B. Li, J. Yang, F. Zhao, et al. // Clin Res Cardiol. – 2020. – Vol. 109. – №5. – P. 531–538.

28. Richardson S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. / S. Richardson, J.S. Hirsch, M. Narasimhan, et al. // JAMA. – 2020. – Vol. 323. – №20. – P. 2052–2059.

29. Petrilli C.M. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. / C.M. Petrilli, S.A. Jones, J. Yang, et al. // BMJ. – 2020. – №369. – P. m1966.

30. Бойцов С.А. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев и др. // Кардиология. – 2021. – Т. 61. – №2. – С. 4–14.
31. Погосова Н.В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. / Н.В. Погосова, Ф.Н. Палеев, А.К. Аушева, Д.Т. Кучиев и др. // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – Т. 18. – №2. – С. 118–126.
32. Pairo-Castineira E. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. / E. Pairo-Castineira, S. Clohisey, L. Klaric, et al. // Nature. – 2021. – Vol. 591. – №7848. – P. 92–98.
33. Khanmohammadi S. A case of autosomal recessive interferon alpha/beta receptor alpha chain (IFNAR1) deficiency with severe COVID-19. / S. Khanmohammadi, N. Rezaei, M. Khazaei, A. Shirkani // J Clin Immunol. – 2022. – Vol. 42. – №1. – P. 19–24.
34. Zhang Q. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. / Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, et al. // Science. – 2020. – Vol. 370. – №6515. – P. eabd4570.
35. Salvi V. SARS-CoV-2-associated ssRNAs activate inflammation and immunity via TLR7/8. / V. Salvi, H.O. Nguyen, F. Sozio, et al. // JCI Insight. – 2021. – Vol. 6. – №18. – P. e150542.
36. Sabater Molina M. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease. / M. Sabater Molina, E. Nicolas Rocamora, A.I. Bendicho, et al. // PLoS ONE. – 2022. – Vol. 17. – №2. – P. e0263140.
37. Sze S. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. / S. Sze, D. Pan, C.R. Nevill, et al. // EClinicalMedicine. – 2020. – №29. – P. 100630.

38. Lan J. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. / J. Lan, J. Ge, J. Yu, et al. // *Nature*. – 2020. – Vol. 581. – №7807. – P. 215–220.
39. Casalino L. Beyond shielding: the roles of glycans in the SARS-CoV-2 spike protein. / L. Casalino, Z. Gaieb, J.A. Goldsmith, et al. // *ACS Cent Sci*. – 2020. – Vol. 6. – №10. – P. 1722–1734.
40. Hoffmann M. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, et al. // *Cell*. – 2020. – Vol. 181. – №2. – P. 271–280.e8.
41. Sungnak W. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. / W. Sungnak, N. Huang, C. Becavin, et al. // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26. – №5. – P. 681–687.
42. GTEx Consortium. Human genomics. The genotype-tissue expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. / GTEx Consortium, K.G. Ardlie, D.S. Deluca, A.V. Segre, et al. // *Science*. – 2015. – Vol. 348. – № 6235. – P. 648–660.
43. Li Y. SARS-CoV-2 induces double-stranded RNA-mediated innate immune responses in respiratory epithelial-derived cells and cardiomyocytes. / Y. Li, D.M. Renner, C.E. Comar, et al. // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2021. – Vol. 118. – №16. – P. e2022643118.
44. Skok K. Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. / K. Skok, E. Stelzl, M. Trauner, et al. // *Virchows Arch*. – 2021. – Vol. 478. – №2. – P. 343–353.
45. Borczuk A.C. The pathogenesis of coronavirus-19 disease. / A.C. Borczuk, R.K. Yantiss // *J Biomed Sci*. – 2022. – Vol. 29. – №1. – P. 87.
46. Dupont T. Identification of distinct immunophenotypes in critically ill coronavirus disease 2019 patients. / T. Dupont, S. Caillat-Zucman, V. Fremeaux-Bacchi, et al. // *Chest*. – 2021. – Vol. 159. – №5. – P. 1884–1893.

47. Unterman A. Single-cell multi-omics reveals dyssynchrony of the innate and adaptive immune system in progressive COVID-19. / A. Unterman, T.S. Sumida, N. Nouri, et al. // *Nat Commun.* – 2022. – Vol. 13. – №1. – P. 440.
48. Bergamaschi L. Longitudinal analysis reveals that delayed bystander CD8⁺ T cell activation and early immune pathology distinguish severe COVID-19 from mild disease. / L. Bergamaschi, F. Mescia, L. Turner, et al. // *Immunity.* – 2021. – Vol. 54. – №6. – P. 1257–1275.e8.
49. Song J.W. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. / J.W. Song, C. Zhang, X. Fan, et al. // *Nat Commun.* – 2020. – Vol. 11. – №1. – P. 3410.
50. Cambier S. Atypical response to bacterial coinfection and persistent neutrophilic bronchoalveolar inflammation distinguish critical COVID-19 from influenza. / S. Cambier, M. Metzemaekers, A.C. de Carvalho, et al. // *JCI Insight.* – 2022. – Vol. 7. – №1. – P. e155055.
51. McGonagle D. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. / D. McGonagle, K. Sharif, A. O'Regan, C. Bridgewood // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol. 19. – №6. – P. 102537.
52. Kuri-Cervantes L. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. / L. Kuri-Cervantes, M.B. Pampena, W. Meng, et al. // *Sci Immunol.* – 2020. – Vol. 5. – №49. – P. eabd7114.
53. Morrissey S.M. A specific low-density neutrophil population correlates with hypercoagulation and disease severity in hospitalized COVID-19 patients. / S.M. Morrissey, A.E. Geller, X. Hu, et al. // *JCI Insight.* – 2021. – Vol. 6. №9. – P. e148435.
54. Cabrera L.E. Characterization of low-density granulocytes in COVID-19. / L.E. Cabrera, P.T. Pekkarinen, M. Alander, et al. // *PLoS Pathog.* – 2021. – Vol. 17. – №7. – P. e1009721.

55. Qin C. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. / C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, et al. // Clin Infect Dis. – 2020. – Vol. 71. – №15. – P. 762–768.
56. Veras F.P. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology. / F.P. Veras, M.C. Pontelli, C.M. Silva, et al. // J Exp Med. – 2020. – Vol. 271. – №12. – P. e20201129.
57. Radermecker C. Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. / C. Radermecker, N. Detrembleur, J. Guiot, et al. // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217. – №12. – P. e20201012.
58. Barnes B.J. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps. / B.J. Barnes, J.M. Adrover, A. Baxter-Stoltzfus, et al. // J Exp Med. – 2020. – Vol. 217. – №6. – P. e20200652.
59. Middleton E.A. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. / E.A. Middleton, X.Y. He, F. Denorme, et al. // Blood. – 2020. – Vol. 136. – №10. – P. 1169–1179.
60. Skendros P. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. / P. Skendros, A. Mitsios, A. Chrysanthopoulou, et al. // J Clin Invest. – 2020. – Vol. 130. – №11. – P. 6151–6157.
61. Ackermann M. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel, et al. // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – №2. – P. 120–128.
62. Manne B.K. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. / B.K. Manne, F. Denorme, E.A. Middleton, et al. // Blood. – 2020. – Vol. 136. – №11. – P. 1317–1329.
63. Nader E. Increased blood viscosity and red blood cell aggregation in patients with COVID-19. / E. Nader, C. Nougier, C. Boisson, et al. // Am J Hematol. – 2022. – Vol. 97. – №3. – P. 283–292.

64. Nicolai L. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. / L. Nicolai, A. Leunig, S. Brambs, et al. // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – №12. – P. 1176–1189.
65. Borczuk A.C. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. / A.C. Borczuk, S.P. Salvatore, S.V. Seshan, et al. // *Mod Pathol*. – 2020. – Vol. 33. – №11. – P. 2156–2168.
66. Nienhold R. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. / R. Nienhold, Y. Ciani, V.H. Koelzer, et al. // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11. – №1. – P. 5086.
67. Archer S.L. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: therapeutic implications. / S.L. Archer, W.W. Sharp, E.K. Weir // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142. – №2. – P. 101–104.
68. Herrmann J. Modeling lung perfusion abnormalities to explain early COVID-19 hypoxemia. / J. Herrmann, V. Mori, J.H.T. Bates, B. Suki // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11. – №1. – P. 4883.
69. Pan C. Lung recruitability in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a single-center observational study. / C. Pan, L. Chen, C. Lu, et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2020. – Vol. 201. – №10. – P. 1294–1297.
70. Grasselli G. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. / G. Grasselli, T. Tonetti, A. Protti, et al. // *Lancet Respir Med*. – 2020. – Vol. 8. – №12. – P. 1201–1208.
71. Barbeta E. SARS-CoV-2-induced acute respiratory distress syndrome: pulmonary mechanics and gas-exchange abnormalities. / E. Barbeta, A. Motos, A. Torres, et al. // *Ann Am Thorac Soc*. – 2020. – Vol. 17. – №9. – P. 1164–1168.
72. Bos L.D.J. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. / L.D.J. Bos, M. Sjoding, P. Sinha, et al. // *Lancet Respir Med*. – 2021. – Vol. 9. – №12. – P. 1377–1386.

73. Menter T. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. / T. Menter, J.D. Haslbauer, R. Nienhold, et al. // *Histopathology*. – 2020. – Vol. 77. – №2. – P. 198–209.
74. Wichmann D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. / D. Wichmann, J.P. Sperhake, M. Lutgehetmann, et al. // *Ann Intern Med*. – 2020. – Vol. 173. – №4. – P. 268–277.
75. Bahraini M. The impact of SARS-CoV-2 infection on blood coagulation and fibrinolytic pathways: a review of prothrombotic changes caused by COVID-19. / M. Bahraini, A. Dorgalaleh // *Semin Thromb Hemost*. – 2022. – Vol. 48. – №1. – P. 19–30.
76. Wenzel J. The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells. / J. Wenzel, J. Lampe, H. Muller-Fielitz, et al. // *Nat Neurosci*. – 2021. – Vol. 24. – №11. – P. 1522–1533.
77. Ma H. Pyroptosis of syncytia formed by fusion of SARS-CoV-2 spike and ACE2-expressing cells. / H. Ma, Z. Zhu, H. Lin, et al. // *Cell Discov*. – 2021. – Vol. 7. – №1. – P. 73.
78. Gupta A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. / A. Gupta, M.V. Madhavan, K. Sehgal, et al. // *Nat Med*. – 2020. – Vol. 26. – №7. – P. 1017–1032.
79. Brener M.I. Clinico-histopathologic and single-nuclei RNA-sequencing insights into cardiac injury and microthrombi in critical COVID. / M.I. Brener, M.L. Hulke, N. Fukuma, et al. // *JCI Insight*. – 2022. – Vol. 7. – №2. – P. e154633.
80. Haussner W. COVID-19 associated myocarditis: A systematic review. / W. Haussner, A.P. DeRosa, D. Haussner, et al. // *Am J Emerg Med*. – 2022. – №51. – P. 150–155.
81. Park J. System-wide transcriptome damage and tissue identity loss in COVID-19 patients. / J. Park, J. Foox, T. Hether, et al. // *Cell Rep Med*. – 2022. – Vol. 3. – №2. – P. 100522.

82. Han Y. SARS-CoV-2 infection induces ferroptosis of sinoatrial node pacemaker cells. / Y. Han, J. Zhu, L. Yang, et al. // *Circ Res.* – 2022. – Vol. 130. – №7. – P. 963–977.
83. Xiao F. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. / F. Xiao, M. Tang, X. Zheng, et al. // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158. – №6. – P. 1831–1833.e3.
84. Lin L. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. / L. Lin, X. Jiang, Z. Zhang, et al. // *Gut.* – 2020. – Vol. 69. – №6. – P. 997–1001.
85. Van Doorn A.S. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. / A.S. van Doorn, B. Meijer, C.M.A. Frampton, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 52. – №8. – P. 1276–1288.
86. Suresh Kumar V.C. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. / V.C. Suresh Kumar, S. Mukherjee, P.S. Harne, et al. // *BMJ Open Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 7. – №1. – P. e000417.
87. Lamers M.M. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. / M.M. Lamers, J. Beumer, J. van der Vaart, et al. // *Science.* – 2020. – Vol. 369. – №6499 – P. 50–54.
88. Yantiss R.K. Intestinal abnormalities in patients with SARS-CoV-2 infection: histopathologic changes reflect mechanisms of disease. / R.K. Yantiss, L. Qin, B. He, et al. // *Am J Surg Pathol.* – 2022. – Vol. 46. №1. – P. 89–96.
89. Barton L.M. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. / L.M. Barton, E.J. Duval, E. Stroberg, et al. // *Am J Clin Pathol.* – 2020. – Vol. 153. – №6. – P. 725–733.
90. Onder G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – №18. – P. 1775–1776.

91. Zhang, T. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / T. Zhang, Q. Mei, Z. Zhang, et al. // BMC Med. – 2022. – Vol. 20. – №1. – P. 444.
92. Wu C.T. SARS-CoV-2 infects human pancreatic beta cells and elicits beta cell impairment. / C.T. Wu, P.V. Lidsky, Y. Xiao, et al. // Cell Metab. – 2021. – Vol. 33. №8. – P. 1565–1576.
93. Steenblock C. Viral infiltration of pancreatic islets in patients with COVID-19. / C. Steenblock, S. Richter, I. Berger, et al. // Nat Commun. – 2021. – Vol. 12. – №1. – P. 3534.
94. Tang X. SARS-CoV-2 infection induces beta cell transdifferentiation. / X. Tang, S. Uhl, T. Zhang, et al. // Cell Metab. – 2021. – Vol. 33. – №8. – P. 1577–1591.
95. Marzano A.V. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. / A.V. Marzano, N. Cassano, G. Genovese, et al. // Br J Dermatol. – 2020. – Vol. 183. – №3. – P. 431–442.
96. De Giorgi V. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective study from China and Italy. / V. De Giorgi, S. Recalcati, Z. Jia, et al. // J Am Acad Dermatol. – 2020. – Vol. 83. – №2 – P. 674–675.
97. Higgins V. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. / V. Higgins, D. Sohaei, E.P. Diamandis, et al. // Crit Rev Clin Lab Sci. – 2021. – Vol. 58. – №5. – P. 297–310.
98. Sudre C.H. Attributes and predictors of long COVID. / C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky, et al. // Nat Med. – 2021. – Vol. 27. – №4. – P. 626–631.
99. Yong S.J. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. / S.J. Yong, S. Liu // Rev Med Virol. – 2021. – Vol. 32. – №4. – P. e2315.
100. Ayoubkhani D. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. [cited 2021 Sept 16]. / D. Ayoubkhani, P. Pawelek, C. Gaughan // Office for National Statistics. – 2021. – P. 1–19. URL:

<https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>.

101. Joan B Soriano. A clinical CAS definition of post COVID condition by a Delphy consensus. World health Organization. / Joan B Soriano, Maya Allan, Carine Alsokhn, et al. // WHO. – 2021. – Текст: электронный. URL: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)

[19_condition-Clinical_case_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).

102. Ahmed H. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. / H. Ahmed, K. Patel, D.C. Greenwood, et al. // J Rehabil Med. – 2020. – Vol. 52. – №5. – P. jrm00063.

103. Willan J. Mortality and burden of post-COVID-19 syndrome have reduced with time across SARS-CoV-2 variants in haematology patients. / J. Willan, G. Agarwal, N. Bienz // Br J Haematol. – 2023. – Vol. 201. – №4. – P. 640–644.

104. Antonelli M. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. / M. Antonelli, J.C. Pujol, T.D. Spector, et al. // Lancet. – 2022. – Vol. 399. – №10343. – P. 2263–2264.

105. Magnusson K. Post-covid medical complaints following infection with SARS-CoV-2 Omicron vs Delta variants. / K. Magnusson, D.T. Kristoffersen, A. Dell’Isola, et al. // Nat Commun. – 2022. – Vol. 13. – №1. – P. 7363.

106. Byambasuren O. Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: systematic review. / O. Byambasuren, P. Stehlik, J. Clark, et al. // BMJ Medicine. – 2023. – Vol. 2. – №1. – P. e000385.

107. Xie Y. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. / Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly // JAMA Intern Med. – 2023. – Vol. 183. – №6. – P. 554–564.

108. Huang C. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. / C. Huang, L. Huang, Y. Wang, et al. // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397. – №10270. – P. 220–232.
109. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. / The Writing Committee for the COMEBAC Study Group: L. Morin, L. Savale, T. Pham, et al. // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325. – №15. – P. 1525–1534.
110. Карчевская Н.А. Результаты отдаленного обследования пациентов после COVID-19. / Н.А. Карчевская, И.М. Скоробогач, А.В. Черняк и др. // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94. – №3. – С. 378–388.
111. Hernandez-Romieu A.C. Prevalence of Select New Symptoms and Conditions Among Persons Aged Younger Than 20 Years and 20 Years or Older at 31 to 150 Days After Testing Positive or Negative for SARS-CoV-2. / A.C. Hernandez-Romieu, T.W. Carton, S. Saydah, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5. – №2. – P. e2147053.
112. Xie Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, et al. // *Nat Med*. – 2022. – Vol. 28. – №3. – P. 583–590.
113. Raisi-Estabragh Z. Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. / Z. Raisi-Estabragh, J. Cooper, A. Salih, et al. // *Heart*. – 2022. – Vol. 109. – №2. – P. 119–126.
114. Becker J.H. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection. / J.H. Becker, J.J. Lin, M. Doernberg, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4. – №10. – P. e2130645.
115. Hartung T.J. Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. / T.J. Hartung, C. Neumann, T. Bahmer, et al. // *EClinicalMedicine*. – 2022. – № 53. – P. 101651.
116. Beauchamp M.K. Assessment of Functional Mobility After COVID-19 in Adults Aged 50 Years or Older in the Canadian Longitudinal Study on Aging. / M.K. Beauchamp, D. Joshi, J. McMillan, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2022. – Vol. 5. – №1. – P. e2146168.

117. Sunada N. Characteristics of Sleep Disturbance in Patients with Long COVID: A Retrospective Observational Study in Japan. / N. Sunada, Y. Nakano, Y. Otsuka, et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11. – №24. – P. 7332.
118. Калинина Е.М. Особенности нарушений сна после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. / Е.М. Калинина, М.С. Трошина, О.В. Цыганкова и др. // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2022. – Т. 37. – №4. – С. 77–86.
119. Zhang X. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. / X. Zhang, F. Wang, Y. Shen, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4. – №9. – P. e2127403.
120. Золотницкая В.П. Долгосрочные последствия COVID-19 у пациентов по данным функционально-лучевых исследований легких. / В.П. Золотницкая, А.А. Сперанская, Н.А. Кузубова и др. // *РМЖ. Медицинское обозрение*. – 2022. – Vol. 6. – №7. – С. 360–366.
121. Michelen M. Characterising long COVID: a living systematic review. / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir, et al. // *BMJ Global Health*. – 2021. – Vol. 6. – №9. – P. e005427.
122. Groff D. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. / D. Groff, A. Sun, A.E. Ssentongo, et al. // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4. – №10. – P. e2128568.
123. Lopez-Leon S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, et al. // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – №1. – P. 16144.
124. Di Gennaro F. Incidence of long COVID-19 in people with previous SARS-Cov2 infection: a systematic review and meta-analysis of 120,970 patients. / F. Di Gennaro, A. Belati, O. Tulone, et al. // *Intern Emerg Med*. – 2023. – Vol. 18. – №5. – P. 1573–1581.
125. O'Mahoney L.L. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-

analysis. / L.L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies, et al. // *EClinicalMedicine*. – 2022. – №55. – P. 101762.

126. Han Q. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. / Q. Han, B. Zheng, L. Daines, A. Sheikh // *Pathogens*. – 2022. – Vol. 11. – №2. – P. 269.

127. Amenta E.M. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. / E.M. Amenta, A. Spallone, M.C. Rodriguez-Barradas, et al. // *Open Forum Infect Dis*. – 2020. – Vol. 7. – №12. – P. ofaa509.

128. Nalbandian A. Post-acute COVID-19 syndrome. / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta, et al. // *Nat Med*. – 2021. – Vol. 27. – №4. – P. 601–615.

129. Castanares-Zapatero D. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. / D. Castanares-Zapatero, P. Chalon, L. Kohn, M. Dauvrin, J. Detollenaere, C. Maertens de Noordhout, C. Primus-de Jong, I. Cleemput, K. Van den Heede. // *Ann Med*. – 2022. – Vol. 54. – №1. – P. 1473–1487.

130. Arthur J.M. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. / J.M. Arthur, J.C. Forrest, K.W. Boehme, et al. // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16. – №9. – P. e0257016.

131. Doyle M.E. Human Type II Taste Cells Express Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Are Infected by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). / M.E. Doyle, A. Appleton, Q.R. Liu, et al. // *Am J Pathol*. – 2021. – Vol. 191. – №9. – P. 1511–1519.

132. De Melo G.D. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. / G.D. de Melo, F. Lazarini, S. Levallois, et al. // *Sci Transl Med*. – 2021. – Vol. 13. – №596. – P. eabf8396.

133. Scoppettuolo P. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: a clinical systematic review. / P. Scoppettuolo, S. Borrelli, G. Naeije // *Brain Behav Immun Health*. – 2020. – №5. – P. 100094.

134. Gasmi A. Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. / A. Gasmi, T. Tippairote, P.K. Mujawdiya, et al. // *Mol Neurobiol.* – 2021. – Vol. 58. – №3. – P. 944–949.
135. Silva Andrade B. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. / B. Silva Andrade, S. Siqueira, W.R. de Assis Soares, et al. // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13. – №4. – P. 700.
136. Moschonas I.C. SARS-CoV-2 infection and thrombotic complications: a narrative review. / I.C. Moschonas, A.D. Tselepis // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 52. – №1. – P. 111–123.
137. Sollini M. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. / M. Sollini, M. Ciccarelli, M. Cecconi, et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* – 2021. – Vol. 48. – №5. – P. 1460–1466.
138. Motiejunaite J. Hyperventilation: a possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? / J. Motiejunaite, P. Balagny, F. Arnoult, et al. // *Front Physiol.* – 2021. – №11. – P. 614590.
139. Dani M. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies. / M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli, et al. // *Clin Med.* – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. e63–e70.
140. Wallukat G. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent long-COVID-19 symptoms. / G. Wallukat, B. Hohberger, K. Wenzel, et al. // *J Transl Autoimmun.* – 2021. – №4. – P. 100100.
141. Ojo A.S. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: predictive factors and risk reduction strategies. / A.S. Ojo, S.A. Balogun, O.T. Williams, et al. // *Pulm Med.* – 2020. – №2020. – P. 6175964.
142. Tanni S.E. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. / S.E. Tanni, A.T. Fabro, A. de Albuquerque, et al. // *Expert Rev Respir Med.* – 2021. – Vol. 15. – №6. – P. 791–713.

143. Dhawan R.T. Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. / R.T. Dhawan, D. Gopalan, L. Howard, et al. // *Lancet Respir Med.* – 2021. – Vol. 9. – №1. – P. 107–116.
144. Afrin L.B. COVID-19 hyperinflammation and post-COVID-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. / L.B. Afrin, L.B. Weinstock, G.J. Molderings // *Int J Infect Dis.* – 2020. – №100. – P. 327–332.
145. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. / S.J. Yong // *Infect Dis.* – 2021. – Vol. 53. – №10. – P. 737–754.
146. Galeotti C. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. / C. Galeotti, J. Bayry // *Nat Rev Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16. – №8. – P. 413–414.
147. Jacobs J.J.L. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. / J.J.L. Jacobs // *Med Hypotheses.* – 2021. – №149. – P. 110538.
148. Kazama I. Stabilizing mast cells by commonly used drugs: a novel therapeutic target to relieve post-COVID syndrome? / I. Kazama // *Drug Discov Ther.* – 2020. – Vol. 14. – №5. – P. 259–261.
149. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. // Geneva: WHO. – 1997. – Текст: электронный. – URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854>.
150. Taheri M. Neck Circumference as a Useful Marker for Screening Overweight and Obesity in Children and Adolescents. / M. Taheri, T.Z. Kajbaf, M.R. Taheri, M. Aminzadeh // *Oman Med J.* – 2016. – Vol. 31. – № 3. – P. 170-5.
151. Perez T. Modified Medical Research Council scale vs Baseline Dyspnea Index to evaluate dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. / T. Perez, P.R. Burgel, J.L. Paillasseur, et al. // *Int J Chron Obst Pulm Disease.* – 2015. – №10. – P. 1663–1672.
152. Иванова Г.Е. «Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020)» (утверждены Минздравом России) [цитировано 10.01.2022]. / Г.Е.

- Иванова, И.Н. Баландина, Т.Т. Батышева и др. // 2020. – Текст: электронный. – URL: https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf
153. Holland A.E. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. / A.E. Holland, M.A. Spruit, T. Troosters, et al. // Eur Respir J. – 2014. – Vol. 44. – №6. – P. 1428–1446.
154. Omar A. Cardiorespiratory Response to Six-Minute Step Test in Post COVID-19 Patients-A Cross Sectional Study. / A. Omar, A.S. Ferreira, F.A. Hegazy, G.K. Alaparhi. // Healthcare (Basel). – 2023. – Vol. 11. – №10. – P. 1386.
155. Бубнова М.Г. Применение теста с шестиминутной ходьбой в кардиореабилитации. / М.Г. Бубнова, А.Л. Персиянова-Дуброва // Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика. – 2020. – Т. 19. – №4. – P. 2561.
156. Enright P.L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. / P.L. Enright, D.L. Sherrill // Am J Respir Crit Care Med. – 1998. – Vol. 158. – №5. – Pt. 1. – P. 1384–1387.
157. Авдеев С.Н. «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 (14.10.2021)» (утверждены Минздравом России). / С.Н. Авдеев, Л.В. Адамян, Е.И. Алексеева и др. // 2021. – Текст: электронный. – URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>.
158. Морозов С.П. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт No ЦДТ – 2020 – II. Версия 2 от 17.04.2020 / С.П. Морозов, Д.Н. Проценко, С.В. Сметанина и др. //Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 65. – М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – С. 78.
159. Morisky D.E. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. / D.E. Morisky, A. Ang, M. Krousel-Wood, H. J. Ward // J. Clin. Hypertens (Greenwich). – 2008. – Vol. 10. – № 5. – P. 348–354.

160. Zigmond A.S. Hospital Anxiety and Depression Scale. / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiat Scand.* – 1983. – Vol. 67. – №6. – P. 361–370.
161. Nasreddine Z. S. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. / Z.S. Nasreddine, N.A. Phillips, V. Bédirian, et al. // *Journal of the American Geriatrics Society.* – 2005. – Vol. 53. – №. 4. – P. 695–699.
162. Grandner M.A. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index. / M.A. Grandner, D.F. Kripke, I.Y. Yoon, S.D. Youngstedt // *Sleep Biol Rhythm.* – 2006. – Vol. 4. – №2. – P. 129–139.
163. Кухарчук В.В. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/ Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). В.В. Кухарчук, М.В. Ежов, И.В. Сергиенко и др. // *Евразийский кардиологический журнал.* – 2020. – №2. – С. 6-29.
164. Ghebreyesus T.A. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. // 2023. – Текст: электронный. – URL: [https://www.who.int/europe/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/europe/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic).
165. Погосова Н.В. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации по данным клинико-инструментальных и лабораторных методов исследования / Н.В. Погосова, Д.Т. Кучиев, А.Б. Попова, и др. // *Кардиологический вестник.* – 2023. – Т. 18. – №4. – С. 56–66.
166. Арутюнов Г.П. Международный регистр “Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)”: анализ 1000 пациентов. / Г.П. Арутюнов, Е.И. Тарловская, А.Г. Арутюнов и др. // *Российский кардиологический журнал.* – 2020. – Т. 25. – №11. – С. 4165.

167. Venturelli S. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. S. Venturelli, S.V. Benatti, M. Casati, et al. // *Epidemiol Infect.* – 2021. – №149. – P. e32.
168. Chopra V. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. V. Chopra, S.A. Flanders, M. O'Malley, et al. // *Ann Intern Med.* – 2021. – Vol. 174. – №4. – P. 576-578.
169. Carfi A. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324. – №6. – P. 603-605.
170. Carvalho-Schneider C. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaigen, et al. // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27. – №2. – P. 258-263.
171. Paranjpe I. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. / I. Paranjpe, A.J. Russak, J.K. De Freitas, et al. // *MedRxiv.* – 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20062117v2>.
172. Grasselli G. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. / G. Grasselli, A. Zangrillo, A. Zanella, et al. // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – №16. – P. 1574–1581.
173. Williamson E.J. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFE- LY. / E.J. Williamson, A.J. Walker, K. Bhaskaran, et al. // *Nature.* – 2020. – Vol. 584. – №7821. – P. 430–436.
174. Huang Y. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / Y. Huang, Y. Lu, Y.M. Huang, et al. // *Metabolism.* – 2020. – №113. – P. 154378.
175. Арутюнов А.Г. Влияние ИМТ на острый период COVID-19 и риски, формирующиеся в течение года после выписки. Находки субанализа регистров АКТИВ и АКТИВ 2. / А.Г. Арутюнов, Е.И. Тарловская, Г.Г. Галстян и др. // *Проблемы эндокринологии.* – 2023. – Т. 68. – №6. – С. 89–109.

176. Townsend L. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. / L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien, et al. // *Ann Am Thorac Soc.* – 2021. – Vol. 18. – №6. – P. 997-1003.
177. Mueller C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. / C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer, et al. // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21. – №6. – P. 715-731.
178. Gul M. Evaluation of cardiac injury with biomarkers and echocardiography after COVID-19 infection. / M. Gul, S. Ozyilmaz, Z. Bastug Gul, et al. // *J Physiol Pharmacol.* – 2022. – Vol. 73. – №1. – P. 89-95.
179. Sabanoglu C. Long-term predictive value of cardiac biomarkers in patients with COVID-19 infection. / C. Sabanoglu, I.H. Inanc, E. Polat, S.A. Peker. // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2022. – Vol. 26. – №17. – P. 6396-6403.
180. The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1—epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. / The Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. // *European Heart Journal*, – 2022. – Vol. 43. – №11. – P. 1033–1058.
181. Lala A. Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. / A. Lala, K.W. Johnson, J.L. Januzzi, et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 76. – №5. – P. 533–546.
182. Chen L. The ACE 2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. / L. Chen, X. Li, M. Chen, et al. // *Cardiovasc Res.* – 2020. – Vol. 116. – №6. – P. 1097–1100.
183. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in wuhan, China: a retrospective cohort study. / F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – №10229. – P. 1054–1062.

184. Ramadan M.S. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. / M.S. Ramadan, L. Bertolino, R. Zampino, E. Durante-Mangoni; Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2021. – Vol. 27. – №9. – P. 1250–1261.
185. Bhatla A. COVID-19 and cardiac arrhythmias. / A. Bhatla, M.M. Mayer, S. Adusumalli, et al. // *Heart Rhythm*. 2020. – Vol. 17. – №9. – P. 1439–1444.
186. Gawałko M. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. / M. Gawałko, A. Kapłon-Cieślicka, M. Hohl, et al. // *IJC Heart & Vasculature*. – 2020. – №30. – P. 100631.
187. Diemberger I. The Impact of COVID-19 Pandemic and Lockdown Restrictions on Cardiac Implantable Device Recipients with Remote Monitoring. / I. Diemberger, A. Vicentini, G. Cattafi, et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10. – №23. – P. 5626.
188. Ingul C.B. Cardiac Dysfunction and Arrhythmias 3 Months After Hospitalization for COVID-19. / C.B. Ingul, J. Grimsmo, A. Mecinaj, et al. // *J Am Heart Assoc*. – 2022. – 11. – №3. – P. e023473.
189. Huseynov A. Cardiac Arrhythmias in Post-COVID Syndrome: Prevalence, Pathology, Diagnosis, and Treatment. / A. Huseynov, I. Akin, D. Duerschmied, R.E. Scharf // *Viruses*. – 2023. – 15. – №2. – P. 389.
190. Collier P. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography / P. Collier, D. Phelan, A. Klein // *JACC*. – 2017. – Vol. 69. – №8. – P. 1043–1056.
191. Васюк Ю.А. Тканевая доплерография в ранней диагностике функциональных нарушений миокарда при артериальной гипертензии. / Ю.А. Васюк, А.Б. Хадзегова, С.В. Иванова и др. // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2008. – Т. 4. – №1. – С. 39–43.
192. Ponikowski P. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special

- contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker, et al. // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129–2200.
193. Katsoularis I. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after COVID-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. / I. Katsoularis, O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington, et al. // *BMJ.* – 2022. – №377. – P. e069590.
194. Zhou B. Venous thrombosis and arteriosclerosis obliterans of lower extremities in a very severe patient with 2019 novel coronavirus disease: a case report. / B. Zhou, J. She, Y. Wang, X. Ma // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 50. – №1. – P. 229–232.
195. Hesam-Shariati N. A case report of greater saphenous vein thrombosis in a patient with coronavirus (COVID-19) infection. / N. Hesam-Shariati, P. Fatehi, F. Fathi, et al. // *Trop Dis Travel Med Vaccines.* – 2021. – Vol. 7. – №1. P. 6.
196. Debela D. Distal deep vein thrombosis in a patient cured of severe COVID-19 pneumonia at Jimma, Oromia, Ethiopia 2021: a rare case report. / D. Debela, E. Ababulgu, G. Desu, et al. // *Int Med Case Rep J.* – 2021. – №14. – P. 519–522.
197. Chung M. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). / M. Chung, A. Bernheim, X. Mei, et al. // *Radiology.* – 2020. – Vol. 295. – №1. – P. 202–207.
198. Ai T. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. / T. Ai, Z. Yang, H. Hou, et al. // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296. – №2. – P. e32–e40.
199. Zhao Y.M. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. / Y.M. Zhao, Y.M. Shang, W.B. Song, et al. // *EClinicalMedicine.* – 2020. – №25. – P. 100463.
200. Mehrabadi M.A. The Effect of COVID-19 Public Health Measures On Mental Health in California. / M.A. Mehrabadi, E.L. Nurmi, J.L. Borelli, et al. // *medRxiv [Preprint].* – 2023. – Vol. 4. – №17. – P. 23288661.

201. Seighali N. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis. / N. Seighali, A. Abdollahi, A. Shafiee, et al. // BMC Psychiatry. – 2024. – Vol. 24. – №1. – P. 105.
202. Погосова Н.В. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями – артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА). / Н.В. Погосова, О.Ю. Соколова, Ю.М. Юферева и др. от имени исследователей 30 российских центров. // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – №8. – С. 54–63.
203. Poudel A.N. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. / A.N. Poudel, S. Zhu, N. Cooper, et al. // PLoS One. – 2021. – Vol. 16. – №10. – P. e0259164.
204. Bertuccelli M. Cognitive impairment in people with previous COVID-19 infection: A scoping review. / M. Bertuccelli, L. Ciringione, M. Rubega, et al. // Cortex. – 2022. – №154. – P. 212-230.
205. Zając A. Permanent and Persistent Atrial Fibrillations Are Independent Risk Factors of Mortality after Severe COVID-19. / A. Zając, E. Wrona, J.D. Kasprzak. // J Clin Med. – 2024. – Vol. 13. – №11. – P. 3112.